

NAPHTHYRIDINE DERIVATIVES AND THEIR ANALOGUES INHIBITING CYTOMEGALOVIRUS

Publication number: JP2001515464 (T)

Publication date: 2001-09-18

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:

- international: **A61K31/4375; A61K31/444; A61K31/472; A61K31/4725; A61P31/22; C07D215/48; C07D217/02; C07D471/04; A61K31/4353; A61K31/4427; A61K31/472; A61P31/00; C07D215/00; C07D217/00; C07D471/00; (IPC1-7); A61K31/4375; A61K31/444; A61K31/472; A61K31/4725; A61P31/22; C07D217/02; C07D471/04**

- European: C07D215/48; C07D471/04

Application number: JP1997053299TT 19970314

Priority number(s): WO1997CA00182 19970314; GB19960005437 19960315

Also published as:

WO9734894 (A1)
ZA9702292 (A)
TW480258 (B)
GB2326412 (A)
EP0984967 (A1)
EP0984967 (B1)
CN1218473 (A)
CN1069643 (C)
CA2250320 (A1)
BR9708068 (A)
AU1918797 (A)
AU722650 (B2)
AT260279 (T)

<< less

Abstract not available for JP 2001515464 (T)

Abstract of corresponding document: **WO 9734894 (A1)**

The present invention relates to heterocyclic compounds, more particularly naphthyridine compounds having antiviral activity. In particular, compounds of formula (I) wherein B, W, X, Y, R1, R2, R3, R4, and n are as defined herein, are useful in the therapy and prophylaxis of cytomegalovirus (CMV) infection in mammals.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-515464

(P2001-515464A)

(43) 公表日 平成13年9月18日 (2001.9.18)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	データベース (参考)
C 0 7 D 471/04	1 1 3	C 0 7 D 471/04	1 1 3
A 6 1 K 31/4375		A 6 1 K 31/4375	
31/444		31/444	
31/472		31/472	
31/4725		31/4725	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 78 頁) 最終頁に続く			
(21) 出願番号	特願平9-532997	(71) 出願人	バイオケム・ファーマ・インコーポレーテッド
(86) (22) 出願日	平成9年3月14日 (1997.3.14)		カナダ・ケベック エイチ7ブイ 4エイ
(85) 翻訳文提出日	平成10年9月11日 (1998.9.11)		7・ラバル・アーマンド・フラツビアール
(86) 国際出願番号	P C T / C A 9 7 / 0 0 1 8 2		ブルバード275
(87) 国際公開番号	W O 9 7 / 3 4 8 9 4	(72) 発明者	ジン, ハオルン
(87) 国際公開日	平成9年9月25日 (1997.9.25)		カナダ・ケベック エイチ9ビー 1ワイ
(31) 優先権主張番号	9 6 0 5 4 3 7 . 4		4・デイデオ・ダビニョン107
(32) 優先日	平成8年3月15日 (1996.3.15)	(72) 発明者	チヤン, ラバル・チュン・コング
(33) 優先権主張国	イギリス (G B)		カナダ・ケベック エイチ9ジエイ 3エ
			ックス8・カークランド・リベアストリート27
		(74) 代理人	弁理士 小田島 平吉 (外1名)
			最終頁に続く

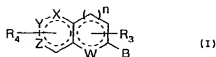
(54) 【発明の名称】 サイトメガロウイルスを阻害するナフチリジン誘導体およびそれらの類似体

(57) 【要約】

本発明は、複素環式化合物、より詳細には抗ウイルス活性を有するナフチリジン化合物に関する。特に、B、W、X、Y、R₁、R₂、R₃、R₄およびnを本発明に定義した式 (I) の化合物は、哺乳動物のサイトメガロウイルス (CMV) 感染を治療および予防するために有用である。

【特許請求の範囲】

1. 哺乳動物中でのサイトメガロウイルスの複製を阻害する方法であって、該哺乳動物に式(1)：



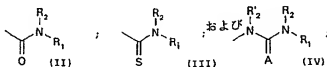
式中、

Wは、CH、CR₃、CH₂、C=O、CHR₃、NおよびNR₃から選択され；

X、YおよびZの1つがWまたはNR₃であり、一方、他の2つはCH、CR₄、CH₂、

C=OおよびCHR₄から独立して選択され；

Bは、



から成る群から選択され；式中、

AはOまたはSであり；

R₁は、

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、カルボキシまたは[場合によってはO
H、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、(場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC₁₋₄ アルコキシで置換されてもよい) C₁₋₄ (アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシまたはアルコキシカルボニル) で置換されてもよい]飽和もしくは不飽和のC₃₋₁₀ (炭素環もしくは複素環) により置換されてもよいC₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニルまたは

C₃₋₇ シクロアルキル；ならびに

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、(場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC₁₋₄ アルコキシにより置換されてもよい) C₁₋₄ (アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシまたはア

ルコキシカルボニル)により置換されてもよいC₆₋₁₀ アリールと融合したC₃₋₇ シクロアルキル、

から選択され、

R₂およびR'₂は、独立してHまたはC₁₋₄ アルキルであるか、あるいはR₁およびR₂と一緒に、場合によってはC₆₋₁₀ アリールまたはヘテロアリールと融合してもよい飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環を形成し；

R₃およびR₄は、独立してH、OH、ハロゲン、アミノ、シアノ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC₁₋₄ アルコキシにより置換されてもよいC₁₋₆ (アルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシまたはアルコキシカルボニル)、および場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アルコキシカルボニル、ハロー置換されたC₁₋₄ アルキルもしくはハロー置換されたC₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシまたはカルボキシにより置換されてもよい飽和もしくは不飽和のC₃₋₁₀ (炭素環または複素環)から選択され；

R₅はH、場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC₁₋₄ アルコキシにより置換されてもよいC₁₋₆ アルキルまたはC₁₋₆ アシルであり；

そして

nは0、1または2である、

の化合物の抗-サイトメガロウイルス量を投与することを含んで成る、上記方法。

2. WがNまたはN R₅である、請求の範囲に記載の方法。

3. YがNまたはN R₅であり、そしてXおよびYが独立してCH、CR₄、CH₂、C=OおよびCHR₄から選択される、請求の範囲第1項に記載の方法。

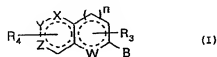
4. R₁が、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルコキシカルボニル、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ ハロー置換されたアルキルから選択される1または2個の置換基により場合によっては置換されてもよいベンジルである、請求の範囲第1項に記載の方法。

5. R₂およびR'₂がHである、請求の範囲第1項に記載の方法。

6. R_3 がHである、請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載の方法。

7. R_4 がHである、請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載の方法。

8. 医薬的に許容できるキャリアー、希釈剤または補助剤および式(I)：



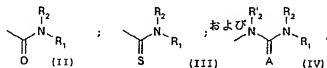
式中、

W は、 CH 、 CR_3 、 CH_2 、 $C=O$ 、 CHR_3 、 N および NR_3 から選択され；

X 、 Y および Z の1つが N または NR_3 であり、一方、他の2つは CH 、

CR_3 、 CH_2 、 $C=O$ および CHR_3 から独立して選択され；

B は、



から成る群から選択され；式中、

A はOまたはSであり；

R_1 は、

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、カルボキシまたは(場合によっては)
 H、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、(場合によってはOH)ハロゲン、
 アミノまたは C_{1-4} アルコキシで置換されてもよい) C_{1-4} (アルキル、アルコキシ、
 アルキルチオ、アシル、アシルオキシまたはアルコキシカルボニル)で置換
 されてもよい]飽和もしくは不飽和の C_{3-10} (炭素環もしくは複素環)により置換
 されてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{3-7} シクロアルキル；な
 らびに

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、(場合に

よってOH、ハロゲン、アミノまたはC₁₋₄ アルコキシにより置換されてもよい)
C₁₋₄ (アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシルまたはア
ルコキシカルボニル) により置換されてもよいC₆₋₁₀ アリールと融合したC₃₋₇ シ
クロアルキル、

から選択され、

R₂およびR'₂は、独立してHまたはC₁₋₄ アルキルであるか、あるいは

はR₁およびR₂と一緒に、場合によってはC₆₋₁₀ アリールまたはヘテロアリール
と融合してもよい飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環を形成し；

R₃およびR₄は、独立してH、OH、ハロゲン、アミノ、シアノ、場合によっ
てはOH、ハロゲン、アミノまたはC₁₋₄ アルコキシにより置換されてもよいC₁₋₆ (ア
ルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシまたはアルコキシカルボニル)、お
よび場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁
-₄ アルコキシカルボニル、ハロー置換されたC₁₋₄ アルキルもしくはハロー置換さ
れたC₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシまたはカルボキシにより
置換されてもよい飽和もしくは不飽和のC₃₋₁₀ (炭素環または複素環) から選択
され；

R₅はH、場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC₁₋₄ アルコキシにより
置換されてもよいC₁₋₆ アルキルまたはC₁₋₆ アシルであり；

そして

nは0、1または2である、

の化合物、またはそれらの医薬的に許容できる塩を含んで成る抗-サイトメガロ
ウイルス組成物。

9. WがNまたはN R₅である、請求の範囲第8項に記載の組成物。

10. YがNまたはN R₅であり、そしてXおよびYが独立してCH、CR₄、CH₂、C
=OおよびCHR₄から選択される、請求の範囲第8項に記載の組成物。

11. R₁が、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ
、C₁₋₄ アルコキシカルボニル、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ ハロー置換されたアルキ
ルから選択される1または2個の置換基により場合に

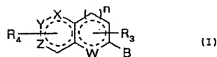
よって置換されてもよいベンジルである、請求の範囲第8項に記載の組成物。

12. R_2 および R_3 がHである、請求の範囲第8項に記載の組成物。

13. R_3 がHである、請求の範囲第8項ないし第12項のいずれか1項に記載の組成物。

14. R_4 がHである、請求の範囲第8項ないし第13項のいずれか1項に記載の組成物。

15. 式(1)：



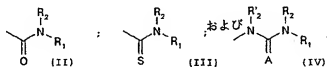
式中、

Wは、CH、CR₃、CH₂、C=O、CHR₃、NおよびNR₃から選択され；

X、YおよびZの1つがNまたはNR₃であり、一方、他の2つはCH、CR₄、CH₂、

C=OおよびCHR₄から独立して選択され；

Bは、



から成る群から選択され；式中、

AはOまたはSであり；

R₁は、

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、カルボキシまたは[場合によってはO

H、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、(

場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC₁₋₄ アルコキシで置換されてもよい) C₁₋₄ (アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシまたはアルコキシカルボニル) で置換されてもよい]飽和もしくは不飽和のC₃₋₁₀ (炭素環もしくは複素環) により置換されてもよいC₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル

またはC₃₋₇ シクロアルキル；ならびに

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、（場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC₁₋₄ アルコキシにより置換されてもよい）C₁₋₄（アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシアルまたはアルコキシカルボニル）により置換されてもよいC₆₋₁₀ アリールと融合したC₃₋₇ シクロアルキル、

から選択され、

R₂およびR'₂は、独立してHまたはC₁₋₄ アルキルであるか、あるいはR₁およびR₂と一緒に、場合によってはC₆₋₁₀ アリールまたはヘテロアリールと融合してもよい飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環を形成し；

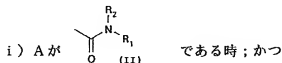
R₃およびR₄は、独立してH、OH、ハロゲン、アミノ、シアノ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC₁₋₄ アルコキシにより置換されてもよいC₁₋₆（アルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシまたはアルコキシカルボニル）、および場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アルコキシカルボニル、ハロゲン置換されたC₁₋₄ アルキルもしくはハロゲン置換されたC₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシまたはカルボキシにより

置換されてもよい飽和もしくは不飽和のC₃₋₁₀（炭素環または複素環）から選択され；


R₅はH、場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC₁₋₄ アルコキシにより置換されてもよいC₁₋₆ アルキルまたはC₁₋₆ アシルであり；

そして


nは0、1または2であり、式中、



WおよびYが両方ともNまたはNR₅であるならば、R₁はアリルまたは2-メトキシベンジル以外であり；

ii) Aが  (II) である時、XまたはZのいずれかがNまたは

NR₅ならば、Wは、NまたはNR₅であり；そして

iii) Aが  (II) である時、ZがNまたはNR₅であるならば

R₁はメチル以外である、

の化合物、およびそれらの医薬的に許容できる塩。

16. WがNまたはNR₅である、請求の範囲第15項に記載の化合物。

17. YがNまたはNR₅であり、そしてXおよびYが独立してCH、CR₄、CH₂、C=OおよびCHR₄から選択される、請求の範囲第15項に記載の化合物。

18. R₁が、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルコキシカルボニル、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ ハロ-置換されたアルキルから選択される1または2個の置換基により場合に

よって置換されてもよいベンジルである、請求の範囲第15項に記載の化合物

。

19. R₂およびR'₂、R₃およびR₄がそれぞれHである、請求の範囲第15項に記載の化合物。

20. サイトメガロウイルス阻害活性を有する、請求の範囲第15項に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

サイトメガロウイルスを阻害するナフチリジン誘導体

およびそれらの類縁体

発明の分野

本発明は、複素環式化合物、そしてより詳細にはナフチリジン化合物およびそれらのサイトメガロウイルス（CMV）感染の治療および予防における使用に関する。

発明の背景

DNAウイルスの中で、ヘルペス群はヒトで最もよく起こるウイルス性疾患の原因である。この群はIおよびII型単純ヘルペスウイルス（HSV）、帯状疱疹ウイルス（VZV）、エプスタインバーウイルス（EBV）およびサイトメガロウイルス（CMV）から成る。

他のヘルペスウイルスの場合と同様に、CMVの感染はウイルスと宿主との終生の関係を導く。1次感染後に、ウイルスは何年も潜伏することができる。あるいは80%の成人がウイルスを潜伏状態で宿しているように、健康な個体の感染は無症状であることが多い。化学療法中の患者、臓器移植患者および特にAIDに罹患しているような免疫不全状態の個体では、潜在性のCMVが再活性化され、小頭症、肝脾腫大症、黄痘、精神遅滞を引き起こす瘰癧、単球細胞症、網膜炎および死さえもを引き起こすことがある。AIDS患者では、CMVが発病の主要な原因である。

ヘルペスウイルス感染を処置するために、天然に存在するタンパク質および合成ヌクレオシド類縁体を含め様々な薬剤が開発されてきた。ヌクレオシド類縁体、シトシンーアラビノシド、アデニンーアラビノシド、

ヨードキシウリジンおよびアシクロビル（これは現在、I型単純ヘルペスウイルスを処置するために選択されている）と共に、例えば、天然の抗ウイルスタンパク質、インターフェロンがヘルペスウイルス感染の処置のために使用された。

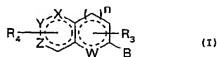
不幸なことには、特定のヘルペスウイルス感染を処置するために効果が証明されているアシクロビルのような薬剤は、CMVを処置するために効果が十分では

ない。そしてCMVを処置するために現在使用されているガンシクロビル(9-[1,3-ジヒドロキシ-2-プロポキシ)メチル]グアニンおよびホスカルネ(ホスホノギ酸)のような薬剤は、他のヘルペスウイルスの処置に認められる、薬剤の許容できる副作用および安全性プロファイルを欠いている。

このように、CMV感染を処置するために効果的な、治療的および予防的な非-ヌクレオシド剤に対する要望が存在する。したがって、本発明の目的は、哺乳動物中でCMV複製を阻害する方法を提供することである。また本発明の目的は、哺乳動物中でCMV複製を阻害するために有用な化合物および医薬組成物を提供することである。

発明の要約

1つの観点では、本発明は哺乳動物におけるサイトメガロウイルスの複製を阻害する方法を提供し、この方法は式(1)：

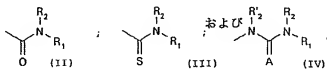


式中、

Wは、CH、CR₃、CH₂、C=O、CHR₃、NおよびNR₃から選択され；

X、YおよびZの1つがNまたはNR₃であり、一方、他の2つはCH、CR₃、CH₂、C=OおよびCHR₃から独立して選択され；

Bは、



から成る群から選択され；ここで、

AはOまたはSであり；

R₁は、

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、カルボキシまたは(場合によってはO

H、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、（場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC₁₋₄ アルコキシで置換されてもよい）C₁₋₄（アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシまたはアルコキシカルボニル）で置換されてもよい飽和もしくは不飽和のC₃₋₁₀（炭素環もしくは複素環）により置換されてもよいC₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニルまたはC₃₋₇ シクロアルキル；
ならびに

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、（場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC₁₋₄ アルコキシにより置換されてもよい）C₁₋₄（アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシカルボニルまたはアルコキシカルボニル）により置換されてもよいC₆₋₁₀ アリールと融合したC₃₋₇ シクロアルキル、

から選択され、

R₂およびR'₂は、独立してH、C₁₋₄ アルキルであるか、あるいはR₁およびR₂と一緒に、場合によってはC₆₋₁₀ アリールまたはヘテロアリールと融合してもよい飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環を形成し；

R₃およびR₄は、独立してH、OH、ハロゲン、アミノ、シアノ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC₁₋₄ アルコキシにより置換されてもよいC₁₋₆（アルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシまたはアルコキシカルボニル）、および場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アルコキシカルボニル、ハロー置換されたC₁₋₄ アルキルもしくはハロー置換されたC₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシまたはカルボキシにより置換されてもよい飽和もしくは不飽和のC₃₋₁₀（炭素環または複素環）から選択され；

R₅はH、場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC₁₋₄ アルコキシにより置換されてもよいC₁₋₆ アルキルまたはC₁₋₆ アシルであり；

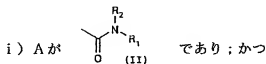
そして

nは0、1または2である、

の化合物の抗一サイトメガロウイルス量を該哺乳動物に投与することを含んで成

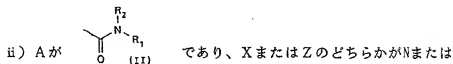
る。

さらに本発明の別の観点では、式（I）のサイトメガロウイルス阻害化合物およびそれらの医薬的に許容できる塩が提供され、ただし

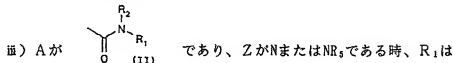


WおよびYが両方ともNまたはNR₃であるとき、R₁はアリルまた

は2-メトキシベンジル以外であり；



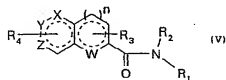
NR₃である時、WはNまたはNR₃であり；そして



メチル以外である。

発明の詳細な説明

1つの観点では、本発明は哺乳動物中でサイトメガロウイルスの複製を阻害する方法を提供し、この方法は式（V）：



式中、

Wは、CH、CR₃、CH₂、C=O、CHR₃、NおよびNR₃から選択され；

X、YおよびZの1つがWまたはNR₃であり、一方、他の2つはCH、CR₄、CH₂、

C=OおよびCHR₄から独立して選択され；

R₁は、

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、カルボキシまたは[場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、（場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC₁₋₄ アルコキシで置換されてもよい）C₁₋₄（アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシまたはアルコシカルボニル）で置換されて

もよい]飽和もしくは不飽和のC₃₋₁₀（炭素環もしくは複素環）により置換されてもよいC₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニルまたはC₃₋₇ シクロアルキル；ならびに

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、（場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC₁₋₄ アルコキシにより置換されてもよい）C₁₋₄（アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシまたはアルコシカルボニル）により置換されてもよいC₆₋₁₀ アリールと融合したC₃₋₇ シクロアルキル、

から選択され、

R₂はH、C₁₋₄ アルキルであるか、あるいはR₁およびR₂は一緒に、場合によってはC₆₋₁₀ アリールまたはヘテロアリールと融合してもよい飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環を形成し；

R₃およびR₄は、独立してH、OH、ハロゲン、アミノ、シアノおよび場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC₁₋₄ アルコキシにより置換されてもよいC₁₋₆（アルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシまたはアルコシカルボニル）から選択され；

R₅はH、場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC₁₋₄ アルコキシにより置換されてもよいC₁₋₆ アルキルまたはC₁₋₆ アシルであり；

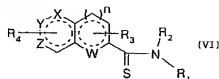
そして

nは0、1または2である、

の化合物の抗-サイトメガロウイルス量を該哺乳動物に投与することを含んで成る。

本発明の別の観点では、哺乳動物中でサイトメガロウイルスの複製を

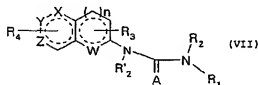
阻害する方法を提供し、この方法は式 (VI) :



式中、

W、X、Y、Z、R₁ないしR₄およびnは、本明細書に定義した通りである、
の化合物の抗-サイトメガロウイルス量を該哺乳動物に投与することを含んで成る。

本発明の別の観点では、哺乳動物中でサイトメガロウイルスの複製を阻害する方法を提供し、この方法は式 (VII) :



式中、

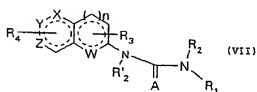
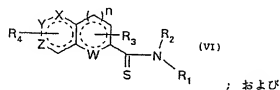
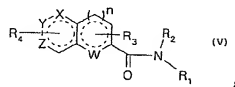
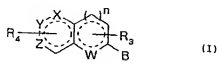
AはOまたはSであり、そしてW、X、Y、Z、R₁ないしR₄および
nは、本明細書に定義した通りである、
の化合物の抗-サイトメガロウイルス量を該哺乳動物に投与することを含んで成る。

さらに本発明の別の観点では、式 (I) ; (VI) ; (VI) または (VII) のサイトメガロウイルス阻害化合物およびそれらの医薬的に許容できる塩が提供される。

さらに本発明の別の観点では、医薬的に許容できるキャリアー、希釈剤または補助剤および式 (I) ; (VI) ; (VI) または (VII) の化合物またはそれらの医薬的に許容できる塩を含んで成る、抗-サイトメガロウイルス組成物が提供される。

本発明は、CMV複製を阻害する化合物に関する。これらの化合物は、式 (I

) ; (V) ; (VI) または (VII) :



式中、A、B、W、X、Y、Z、R₁ないしR₄およびnは、本明細書に定義した通りである、

で示される複素二環式部分が特徴である。

本明細書を通して使用する用語「アルキル」は、直鎖または分枝であ

り得る飽和炭素鎖を称する。同様に、用語「アルケニル」とは直鎖または分枝炭素鎖であり得るが、不飽和炭素原子を包含する。しかし便宜的に、用語「アルコキシ」、「アルキルチオ」、「アシル」、「アシルオキシ」および「アルコキシカルボニル」は、飽和または不飽和のいずれかであり、そして直鎖または分枝であり得る鎖を称する。指示する場合は、上述の鎖は種々の置換基を有することができる。特定しない限り、1つ以上の置換基が存在できると考えられる。

用語「炭素環」とは、飽和または不飽和の環状炭素鎖または環を称する。「複素環」とは、N、OおよびSから選択されるヘテロ原子を炭素の代わりに包含している環である。不飽和炭素環および複素環は、芳香族、すなわちフェニルまた

はナフチルのようなアリール、あるいはピリジンまたはキノリンのようなヘテロアリールであってよい。指示した場合は、上述の任意の環は種々の置換基を有することができる。特定しないかぎり、1つ以上の置換基が存在できるとの意味に解される。

用語「アミノ」は、1級アミン（すなわち NR_2 ）、2級アミン（すなわち NHR ）または3級アミン（すなわち $\text{N}(\text{R})_3$ 、ここでRは C_{1-4} アルキルである）を含む。またこの用語には、 NR_3^+ のような4級アミンも包含する。

本発明の方法では、サイトメガロウイルスの複製は、上に示したような式（I）、（V）、（VI）および（VII）の化合物を投与することにより阻害され、式中、

Wは、CH、 CR_3 、 CH_2 、 C=O 、 CHR_3 、Nおよび NR_3 から選択され；そしてX、YおよびZの1つがWまたは NR_3 であり、一方、他の2つはCH、 CR_4 、 CH_2 、 C=O および CHR_4 から独立して選択される。本発明の複素二環式化合

物は、飽和、不飽和または部分的に不飽和であり、そしてW、X、YおよびZは各々の条件に適当な原子価を有するものと認められる。例えば環が不飽和であるとき、WはN、CHまたは CR_3 であり得る。そして逆に環が飽和であるとき、Wは CH_2 、 C=O 、 CHR_3 、NHまたは NR_3 であり得る。同じ原理をX、YおよびZに適用できる。

好適な態様では、nは1である。

好適な態様では、WはNまたは NR_3 であり；

好適な態様では、XはNまたは NR_3 であり、一方、YおよびZは独立してCH、 CR_4 、 CH_2 、 C=O または CHR_4 である。

好適な態様では、YはNまたは NR_3 であり、一方、XおよびZは独立してCH、 CR_4 、 CH_2 、 C=O または CHR_4 である。

好適な態様では、ZはNまたは NR_3 であり、一方、XおよびYは独立してCH、 CR_4 、 CH_2 、 C=O または CHR_4 である。

好適な態様では、W、X、YおよびZを包含する複素二環式環は不飽和である。

特に好適な態様では、WおよびYは独立してHまたはNR₃であり、一方、XおよびZは独立してCH、CR₄、CH₂、C=OまたはCHR₄である。

特に好適な態様では、WおよびYは両方ともHであり、一方、XおよびZはCHまたはCR₄であり、そして複素二環式環は不飽和である。

最も好適な態様では、WおよびYは両方ともHであり、一方、XおよびZはCHまたはCR₄であり、複素二環式環は不飽和であり、そしてnは1であり、これにより1,6-ナフチリジン環を形成する。

好適な態様では、AはOである。

R₁は、

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、カルボキシまたは[場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、(場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC₁₋₄ アルコキシで置換されてもよい) C₁₋₄ (アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシまたはアルコキシカルボニル) で置換されてもよい]飽和もしくは不飽和のC₃₋₁₀ (炭素環もしくは複素環) により置換されてもよいC₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニルまたはC₃₋₇ シクロアルキル；ならびに

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、(場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC₁₋₄ アルコキシにより置換されてもよい) C₁₋₄ (アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシまたはアルコキシカルボニル) により置換されてもよいC₆₋₁₀ アリールと融合したC₃₋₇ シクロアルキル、から選択される。

好適な態様では、R₁はC₂₋₆ アルケニル；場合によってはハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アルコキシカルボニル、ハロ-置換されたC₁₋₄ アルキルまたはハロ-置換されたC₁₋₄ アルコキシにより置換されてもよい6員のアリールまたはヘテロアリールまたはシクロアルキル環により置換されたC₁₋₆ アルキルまたはC₃₋₇ シクロアルキル；ならびに場合によってはハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキル

ルチオ、 C_{1-4} アルコキシカルボニルまたはハロ-置換された C_{1-4} アルキルにより置換されてもよい6員のアリールまたはヘテロアリール環と融合した C_{3-7} シ

クロアルキルである。

特に好適な態様では、 R_1 は場合によってはヒドロキシ；アミノ、特に NH_2 または NH_3^+ ； C_{1-4} アルキル、特にメチル；ハロゲン、特にフルオロ、クロロまたはブロモ； C_{1-4} アルコキシ、特にメトキシまたはエトキシ； C_{1-4} アルコキシカルボニル、特にメトキシカルボニル； C_{1-4} アルキルチオ、特にメチルチオ； C_{1-4} ハロ-置換されたアルキル、特にトリフルオロメチルから選択される1または2個の置換基により置換されてもよいベンジル、ピリジニルメチルまたはシクロヘキシルメチルである。特に好ましくは R_1 は、環の2、3、5または6位で、そして最も好ましくは2および/または6位でメチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシ、フルオロ、ブロモ、クロロ、メトキシカルボニル、メチルチオ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 NH_2 または $NH_3^+Cl^-$ により場合によっては単または二置換されてもよいベンジルである。さらに一層好適な態様では、 R_1 は2位でフルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、メトキシ、エトキシ、メトキシカルボニル、トリフルオロメチルまたは $NH_3^+Cl^-$ により場合によっては置換されてもよいベンジルである。

別の特に好適な態様は、 R_1 は場合によってはヒドロキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルキルチオまたは C_{1-4} ハロ-置換されたアルキルから選択される1または2個の置換基により置換されてもよいフェニルにより置換された C_{3-7} シクロアルキルである。より特別に好ましくは、 C_{3-7} シクロアルキルはシクロプロピルである。

別の特に好適な態様では、 R_1 はヒドロキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルキル

チオまたは C_{1-4} ハロ-置換されたアルキルから選択される1または2個の置換基により場合によっては置換されてもよいフェニルに融合した C_{3-7} シクロアルキルである。特に好適には、 C_{3-7} シクロアルキルは、シクロベンチルまたはシク

ロヘキシルである。

R_2 および R'_2 は、独立して H、 C_{1-4} アルキルであるか、あるいは R_1 および R_2 は一緒に、 C_{6-10} アリールまたはヘテロアリールに融合しても良い飽和もしくは不飽和の 5 もしくは 6 員の複素環を形成する。好適な態様では、 R_2 は H またはメチルであり、そして最も好ましくは H である。 R'_2 は H またはメチル、そして最も好ましくは H である。

別の好適な態様では、 R_2 は R_1 と一緒に、 C_{6-10} アリールまたはヘテロアリールに融合してもよい飽和もしくは不飽和の 5 もしくは 6 員の複素環を形成する。適当な 5 もしくは 6 員の複素環には、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピロール、ピラゾールおよびイミダゾールを含む。これらは C_{6-10} アリールまたはヘテロアリールと融合して、インドール、プリン、ベンズイミダゾール、キノリンまたはイソキノリンのような適当な二環式環を形成することができる。

R_3 および R_4 は、H、OH、ハロゲン、アミノ、シアノおよび場合によっては OH、ハロゲン、アミノまたは C_{1-4} アルコキシにより置換されてもよい C_{1-6} (アルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシおよびアルコキシカルボニル) から独立して選択される。X、Y および Z を包含する環は、1-4 個の置換基 R_4 で置換されてよく、一方、W を包含する環は 1-3 個の置換基 R_3 で置換されてよいとの意味に解されている。

R_3 および R_4 は独立して、場合によっては OH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたはカルボキシにより置換

されてもよい飽和もしくは不飽和の C_{3-10} (炭素環または複素環) である。

別の態様では、 R_3 および R_4 は独立して、場合によってはハロゲン、ヒド、キシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシにより置換されてもよい 6 員のアリールまたはヘテロアリールまたはシクロアルキル環である。

別の態様では、 R_4 は場合によってはハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシにより置換されてもよい 6 員のアリールまたはヘテロアリールまたはシクロアルキル環である。さらなる態様では、 R_4 は 6 員のヘテロアリールである。さらなる態様では、 R_4 はピリジルである。

好適な態様では、H；OH；ハロゲン、特にフルオロまたはクロロ；およびC₁₋₄アルコキシ、特にメトキシもしくはエトキシから選択される1つのR₃置換基が存在する。より好ましくはR₃はH；クロロ；ヒドロキシまたはメトキシ、そして最も好ましくはHである。

好適な態様では、R₄はH、ハロゲン、アミノ、OH、場合によってはOH、ハロゲンまたはアミノにより置換されてもよいC₁₋₆（アルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシおよびアルコキシカルボニル）から選択される。好ましくは、1または2個のR₄置換基が存在し、そして最も好ましくは、1個のR₄置換基が存在する。

より好適な態様では、R₄はアミノである。

より好適な態様では、R₄はC₁₋₄アミノアルキルである。

より好適な態様では、R₄はOHである。

より好適な態様では、R₄はハロゲンである。

より好適な態様では、R₄はメトキシである。

より好適な態様では、R₄はHである。

R₅はH、場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC₁₋₄アルコキシにより置換されてもよいC₁₋₆アルキルまたはアシルである。

好適な態様では、R₅はHである。

好適な態様では、R₅はC₁₋₄アルキル、そしてより好ましくはメチルである。

好適な態様では、R₅はアミノで置換されたC₁₋₄アルキル、そしてより好ましくはNH₂で置換されたメチルまたはエチルである。

好適な態様では、R₅はC₁₋₄アシル、そしてより好ましくはエタノイルである。

好適な態様では、R₅はアミノで置換されたC₁₋₄アシル、そしてより好ましくはNH₂で置換されたエタノイルである。

本発明の好適な化合物には：

化合物 # 1 N-(2-メチルベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；

化合物 # 2 N-ベンジル-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；

- 化合物 # 3 N-(2-プロモベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド;
- 化合物 # 4 N-(2-クロロベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド;
- 化合物 # 5 N-(2-プロモベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド;
- 化合物 # 6 N-(3-プロモベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド;
- 化合物 # 7 N-(2-フルオロベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド;
- 化合物 # 8 N-(4-クロロベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド;
- 化合物 # 9 N-(2-エチルオキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド;
- 化合物 # 10 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸 インダン-1-イルアミド
- 化合物 # 11 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル)-アミド
- 化合物 # 12 N-(3-メトキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド;
- 化合物 # 13 N-(2-トリフルオロメチルベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド;
- 化合物 # 14 N-(2,6-ジメトキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド;
- 化合物 # 15 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸 (トランス-2-フェニル-シクロプロピル)-アミド;
- 化合物 # 16 N-(2-アミノ-6-トリフルオロベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド;
- 化合物 # 17 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸 (1-フェニル-エチル) アミド;
- 化合物 # 18 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(ピリジン-2-イルメチル)アミド;
- 化合物 # 19 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸 シクロヘキシル-メチルアミド;
- 化合物 # 20 (3,4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-2-イル)-[1,6]ナフチリジン-2-イル-メタノン;

化合物 # 21 N-(2-メチルチオベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド

;

化合物 # 22 N-(2-ヒドロキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド

;

化合物 # 23 N-(2-メトキシカルボニルベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド;

化合物 # 24 (1,6)ナフチリジン-2-カルボン酸 アリルアミド (PFC-029);

化合物 # 25 N-(2-メトキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド;

化合物 # 26 N-(2プロポキシベンジル)-2-[1,6]ナフチリジン-2-カルボキサミド;

化合物 # 27 (2-([1,6]ナフチリジン-2-カルボニル)-アミノ)-メチル)-フェニル)-カルボン酸tert-ブチルエステル;

化合物 # 28 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸 (2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [B]オキセピン-5-イル)-アミド;

化合物 # 29 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(クロマン-4-イル)-アミド;

化合物 # 30 N-(2-メトキシベンジル)-5-アミノ-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド;

化合物 # 31 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸2,3-(メチレンジオキシ)-ベンジルアミド;

化合物 # 32 7,8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸2-メトキシベンジルアミド;

化合物 # 33 8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸 (2-N-エチルアミノベンジルアミン);

化合物 # 34 8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-イソプロポキシベンジルアミン);

化合物 # 35 8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-メトキシベンジルアミン);

化合物 # 36 8-クロロ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-イソプロポキシベ

ンジルアミン);

化合物 # 37 8-クロロ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-N-エチルアミノベンジルアミン);

化合物 # 38 8-(2ピリジル)-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-イソプロポキシベンジルアミン);

化合物 # 39 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-トリフルオロメチルベンジルアミン;

化合物 # 40 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-イソプロポキシベンジルアミン;

化合物 # 41 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-3-メトキシベンジルアミン;

化合物 # 42 8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-イソプロポキシベンジルアミン;

化合物 # 43 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-メトキシ-ベンジルアミド;

化合物 # 44 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-エトキシ-ベンジルアミド;

化合物 # 45 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-メトキシ-シクロヘキシルメチル-アミド;

化合物 # 46 1-(2-イソ-プロポキシ-フェニル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア;

化合物 # 47 1-(2-イソ-プロポキシベンジル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア;

化合物 # 48 1-(N-boc-4-アミノブチル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア;

化合物 # 49 1-(4-アミノブチル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア ヒドロクロライド;

化合物 # 50 1-[(S)- α -メチルベンジル]-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレ

ア；

化合物#51 1-[(R)- α -メチルベンジル]-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレ

ア；

化合物#52 1-(2-メトキシ-フェニル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア；

化合物#53 1-ブチル-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア；

化合物#54 1-(2-メトキシベンジル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア；

化合物#55 1-(2-エトキシ-フェニル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イ

ル-ウレア；

化合物#56 1-(2-メチル-フェニル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア；

化合物#57 8-(2-ピリジル)-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-イソプロポキシベンジルアミン)を含む。

本発明のより好適な化合物には、

化合物#2 N-ベンジル-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；

化合物#4 N-(2-クロロベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；

化合物#12 N-(3-メトキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；

化合物#14 N-(2,6-ジメトキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；

化合物#19 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸 シクロヘキシル-メチルアミド；

化合物#24 (1,6)ナフチリジン-2-カルボン酸 アリルアミド(PFC-029)；

化合物#25 N-(2-メトキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；

化合物#26 N-(2プロポキシベンジル)-2-[1,6]ナフチリジン-2-カルボキサミド；

化合物#28 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[B]オキセピン-5-イル)-アミド；

化合物#31 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸2,3-(メチレンジオ

キシ)-ベンズアミド；

化合物 #32 7,8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸2-メトキシベンジルアミド;

化合物 #33 8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-N-エチルアミノベンジルアミン);

化合物 #35 8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-メトキシベンジルアミン);

化合物 #36 8-クロロ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-イソプロポキシベンジルアミン);

化合物 #40 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-イソプロポキシベンジルアミン;

化合物 #43 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸2-メトキシ-ベンジルアミド;

化合物 #46 1-(2-イソ-プロポキシ-フェニル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア;

化合物 #47 1-(2-イソ-プロポキシベンジル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア;

化合物 #51 1-[(R)- α -メチルベンジル]-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレアを含む。

本発明の最も好ましい化合物には;

化合物 #26 N-(2プロポキシベンジル)-2-[1,6]ナフチリジン-2-カルボキサミド;

化合物 #32 7,8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸2-メトキシベンジルアミド;

化合物 #33 8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-N-エチルアミノベンジルアミン);

化合物 #36 8-クロロ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-イソプロポキシベンジルアミン);

化合物 #40 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-イソプロポキシベンジ

ルアミン;

化合物#43 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸2-メトキシ-ベンジルアミド;

化合物#46 1-(2-イソ-プロポキシ-フェニル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア;

化合物#47 1-(2-イソ-プロポキシベンジル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア;

化合物#51 1-[(R)- α -メチルベンジル]-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレアを含む。

さらに好適な態様において、本発明化合物には;

化合物#26 N-(2(プロポキシベンジル))-2-[1,6]ナフチリジン-2-カルボキサミド;

化合物#32 7,8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸2-メトキシベンジルアミド;

化合物#33 8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-N-エチルアミノベンジルアミン);

化合物#40 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-イソプロポキシベンジルアミン;

化合物#46 1-(2-イソ-プロポキシ-フェニル)-3-[1,6]ナフチリジ

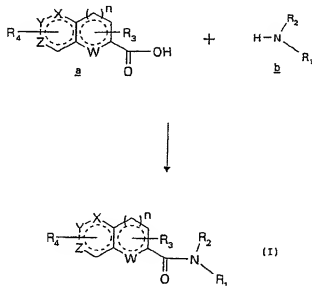
ン-2-イル-ウレアを含む。

本発明の化合物は、有機化学の当業者には周知の、従来の製造工程および回収法を使用して合成することができる。式Vの化合物を製造するための好適な合成ルートには、式aのカルボン酸中間体と式bのアミノ中間体とのカップリングが含まれる。反応は、式Vの最終化合物を生成するために、アミド結合同形成のための適当な条件下、すなわちEDCまたはdCCのような適当なカップリング剤の存在下である。反応はスキーム1に説明する。式Vの化合物は、それらをLawesson試薬のようなチオ化剤を用いて反応させることにより、式VIの化合物に転換することができる。Lawesson試薬の使用は、当該技術分野では周知である(例えば、Synt

hesis, 941 (1979); *Tetrahedron*, 35, 2433 (1979); および *Tet. Lett.*, 21, 4061 (1980) を参照されたい。

式VIの二環式化合物を製造するための好適な合成ルートには、式cの二環式アミノ中間体と、アミド部分dとのカップリングが含まれた。この反応をスキーム2で説明する。この反応は、《尿素》結合形成のための適当な条件下、すなわち適当な溶媒下で式VII a の化合物を生成する。窒素上へのR₂置換基の導入は、当該技術分野で周知の方法を使用して行うことができる。化合物VII a およびVII b の尿素結合は、上記のチオ化試薬を用いて化合物を反応させることによりチオウレアに転換することもできる。

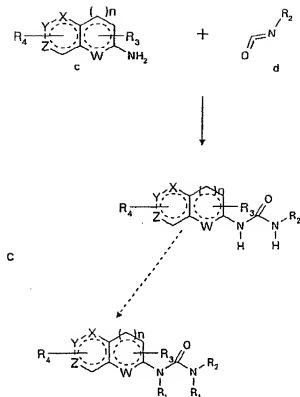
スキーム 1



式中、X、Y、Z、R₁ないしR₄およびnは既に定義している。

中間体 **a**、**b** および **c** は、市販品から得ることができ、例えば2-カルボキシ-[1,6]ナフチリジン(ピークダーレ ファイン ケミカルズ; Peakdale Fine Chemicals, グロソップ, ダービーシャー, 英国, PFC-027) ; 6,7-ジブロモ-4-ヒドロキシ-[1,5]ナフチリジン-2-カルボン酸(Pomorskiら, *Rocz.Chem.*, 1974, 48(2):321 ; 1,2,3,4,-テトラヒドロ-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(Abeら, *Tet. Lett.*, 1977, 9:735)。あるいは中間体 **a**、**b** および **c** は、確立された合成技術に従い製造することができる。

スキーム2



特定の置換基には、合成過程での保護およびそれに続く脱保護が必要であると
思われる。例えば、R₃またはR₄がヒドロキシルであるとき、これをアルコキシ
またはエステルへ転換することにより保護し、そして続いて脱保護することが必
要かもしれない。他の置換基のための保護基は、有機合成における保護基 (Prote
ctive Groups in Organic Synthesis)、第2版、GreeneおよびWuts、ジョン ウ
ィリー アンド サンズ(John Wiley & Sons、ニューヨーク、1991)に記載され
ている。

当業者は、式 I、V、VIおよびVIIの化合物が、置換基に依存して1つ以上の
キラル中心を含むことができ、すなわち多数の種々の同位体、光学同位体 (すな
わち鏡像異性体)、およびラセミ混合物を含むそれらの混合物が存在すると考え
るだろう。すべてのそのような同位体、鏡像異性体およびそれらの混合物は、ラ
セミ混合物を含め本発明の範囲内に含む。

また本発明は、医薬的に許容できるキャリアーまたは補助剤および哺乳動物中
でCMV複製を阻害するために効果的な式 I、V、VIおよびVIIの化合物量を含

んで成る抗-サイトメガロウイルス組成物を提供する。各キャリアー、希釈剤または補助剤の比率は、標準的な薬学的プラクティスに従い、化合物の溶解度および化学的性質ならびに投与経路により決

定される。

本発明の治療法および予防法は、これらの化合物または組成物を用いて、医薬的に許容される様式で患者を処置する工程を含んで成る。そのような組成物は、錠剤、カプセル、カプレット、粉剤、粒剤、錠剤、座薬、再構成用粉末、または経口または滅菌非経口用溶剤または懸濁剤のような液体調製物の剤形でよい。また本発明の化合物は、CMV感染の結果としての網膜炎を処置するための眼内インプラントを通して投与することもできる。特に、長期間にわたって眼中に放出する化合物をポリマーを基本とするインプラントに包埋することができる。

投与の一貫性を得るために、本発明の組成物は単位用量の剤形であることが好ましい。経口投与のための単位用量の提示形態は、錠剤およびカプセルであり、そして通例の補形剤を含んでよい。例えばアカシア、ゼラチン、ソルビトールまたはポリビニルピロリドンのような結合剤；ラクトース、糖、トウモロコシ澱粉、リン酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシンのような増量剤；ステアリン酸マグネシウムのような錠剤製造用の滑剤；澱粉、ポリビニルピロリドン、グリコール酸ナトリウム澱粉または微結晶化セルロースのような崩壊剤；あるいはラウリル硫酸ナトリウムのような医薬的に許容される潤滑剤。

化合物は、非経口的に注射でき；これは筋肉内、静脈内または皮下である。非経口的投与のためには、化合物は、例えば溶液を等張にするために十分な塩類またはグルコースのような他の溶質を含む滅菌溶液の状態で使用できる。非経口的に投与される有効成分の量は、約0.01-250mg/kg/日、好ましくは約1-10mg/kg/日、より好ましくは約0.5-30mg/kg/日、そして最も好ましくは約1-20mg/kg/日である。

化合物は、澱粉、ラクトース、白糖等の適当な補形剤を含む錠剤、カプセルまたは粒剤の剤形で経口投与できる。化合物は着色剤および/または香料を含んで

よい溶剤の剤形で経口投与することができる。また化合物は、トローチ剤または錠剤の剤形で舌下投与ことができ、この場合、有効成分は糖またはコーンシロップ、香料および染料と混合されており、そして混合物は固体剤形に圧縮するために適するように十分脱水される。経口的に投与される有効成分の量は、特定化合物の生物利用性に依存する。

固体の経口組成物は、通例のブレンド、充填、錠剤製造等により調製することができる。繰り返しブレンドする操作は、大量の増量剤を使用する組成物中に有効成分を分散させるために使用することができる。そのような操作は、もちろん当該技術分野では通例である。錠剤は通例の薬学的プラクティスで周知の方法に従い、特に腸溶性コーティングを用いて被覆することができる。

経口液体調製物は、乳液、シロップまたはエリクシルの状態よく、あるいは使用前に水または他の適当な賦形剤を用いて再構成するための乾燥生成物として与えることができる。そのような液体調製物には、通例の添加剤を含んでも、含まなくてもよい。例えばソルビトール、シロップ、メチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは水素化可食性脂肪のような沈殿防止剤；モノオレイン酸ソルビタンまたはアカシ(acaci)のような乳化剤；アーモンド油、分別ココナツ油、グリセリン、プロピレングリコール、エチレングリコールおよびエチルアルコールから成る群から選択される油状エステルのような非水性賦形剤（可

食性油を含む）；例えばソルビン酸のメチル パラ-ヒドロキシベンゾエート、エチル パラ-ヒドロキシベンゾエート、n-プロピル パラヒドロキシベンゾエートまたはn-ブチルパラヒドロキシベンゾエートのような保存剤；そして所望により通例の香料および着色剤。

非経口的投与には、流体単位用量剤形は、ペプチドおよび滅菌賦形剤を使用し、そして使用する濃度に応じて、賦形剤に懸濁または溶解することにより調製できる。いったん溶液になったら、化合物は注射でき、そして適当なバイアルまたはアンプルに充填する前に濾過滅菌でき、そして続いて容器または保存用の包装を密閉することができる。局部麻酔剤、保存剤または緩衝剤のような補助剤は、

使用前に賦形剤に溶解することができる。医薬組成物の安定性は、バイアルを充填し、そして水を真空中で除去した後に凍結することにより（例えば、組成物を凍結乾燥した後）、強めることができる。非経口懸濁剤は、実質的に同じ様式で調製できるが、ペプチドは溶解するよりは賦形剤中に懸濁すべきであり、そしてさらに濾過による滅菌はできないことが異なる。しかし化合物は滅菌賦形剤中に懸濁する前にエチレンオキシドにさらすことにより滅菌することができる。化合物の均一な分散を容易にするために、界面活性剤または湿潤溶液を組成物中に有利に含むことができる。

本発明の医薬組成物は、式 I、V、VI および VII の化合物のサイトメガロウイルス複製を阻害する量、ならびに医薬的に許容できるキャリアー、希釈剤または補助剤を含んで成る。典型的に組成物は、どのような投与法を使用するかに依存して、約0.1%—約99重量%、そして好ましくは約10%—約60重量%の活性化化合物を含む。

サイトメガロウイルスの複製を阻害する量は、ウイルス複製の進行を

を遅くするか、または化合物を投与しなければ発症するであろう感染ウイルス量 (viral load) を減らすために必要な活性化化合物の量である。あるいはこの量は、CMV 感染から生じる症状の進行を遅らせ、またはその強さを減少させる、または排除するために必要な活性化化合物の量である。

本発明の活性化化合物のサイトメガロウイルスを阻害する活性は、実施例に詳細に記載するブランク減少アッセイに従い測定できる。このような特別な条件下で、そのような活性を有する化合物は約50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、好ましくは約25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、そしてより好ましくは約10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、そして最も好ましくは1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の IC_{50} を現す。

医師は、最適な本治療薬の用量を決定するだろう。用量は、投与様式および選択した特別な化合物により変動するかもしれない。さらに、用量は治療中の特定の患者によっても変動するかもしれない。処置に用いる化合物の用量は、感染ウイルス量 (viral load)、患者の体重、化合物の相対的効力、および処置する医師の判断に依存して変動するだろう。そのような治療は、数週間または数カ月間、

断続的または連続的に続くかもしれない。

本発明の理解をさらに助けるために、以下の非限定的な実施例を提供する。

実施例1 合成

化合物 # 1 N-(2-メチルベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド;

無水THF (5ml)中の2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(50mg、0.287ミリモル)の攪拌混合物に、0℃でトリエチルアミン (44ml、0.316ミリモル)

を加えた。5分後、イソプロピルクロロホルメート (0.316ml、トルエン中の1M溶液、0.316ミリモル)を加えた。混合物を0℃で20分間攪拌し、次に2-メチルベンジルアミン (53.46ml、0.43ミリモル)を、0℃で混合物に加えた。生成した混合物を室温に暖め、そして室温で5時間攪拌し、次にCH₂Cl₂ (100ml)中に希釈した。有機層を水で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 1:1—純粋なEtOAc)により、所望の生成物を白色固体として得た (29.8mg、37%) : 融点120—121℃。

化合物 # 2 N-ベンジル-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド;

無水THF (5ml)中の2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(50mg、0.287ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾ-トリアゾール水和物(42.7mg、0.316ミリモル)、ベンジルアミン (45mg、0.42ミリモル)の攪拌混合物に、0℃で1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド (60.6mg、0.316ミリモル)を加えた。生成した混合物を室温で攪拌した。20分後、DMF (2ml)を反応混合物に加え、そして混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空中で除去し、そして生成した残渣をCH₂Cl₂ (100ml)に再溶解した。有機層をNaHCO₃水で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥し、そして濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 1:1—純粋なEtOAc)により、所望の生成物を白色固体として得た (97mg、99%) : 融点113—115℃。

化合物 # 3 N-(2-プロモベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド;

無水DMF (5ml)中の4-プロモベンジルアミン ヒドロクロライド (97.8mg、98%、0.431ミリモル)の攪拌溶液に、トリエチルアミン (60.1 μl、0.

431ミリモル)を加えた。5分後、2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(50mg、0.287ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(42.7mg、0.316ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(60.6mg、0.316ミリモル)を連続して加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去し、そして生成した残渣を CH_2Cl_2 (100ml)に再溶解した。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去し、そして生成した残渣を CH_2Cl_2 (100ml)に再溶解した。有機層を NaHCO_3 水で洗浄し、無水 MgSO_4 上で乾燥し、そして濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のクロマトグラフィー(Hex:EtOAc=1:1-純粋なEtOAc)により、所望の生成物を白色固体として得た(97mg、99%)；融点149-150℃。

化合物#4 N-(2-クロロベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド；

無水DMF(5ml)中の2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(50mg、0.287ミリモル)の攪拌混合物に、室温で連続的に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(42.7mg、0.316ミリモル)、2-クロロベンジルアミン(54.7 μl 、95%、0.43ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(60.0mg、0.316ミリモル)を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去し、そして生成した残渣を CH_2Cl_2 (100ml)に再溶解した。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去し、そして生成した残渣を CH_2Cl_2 (100ml)に再溶解した。有機層を NaHCO_3 水で洗浄し、無水 MgSO_4 上で乾燥し、そ

して濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のクロマトグラフィー(Hex:EtOAc=1:1-純粋なEtOAc)により、所望の生成物を白色固体として得た(83mg、97%)；融点120-121℃。

化合物#5 N-(2-ブロモベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド；

無水DMF(5ml)中の2-ブロモベンジルアミン ヒドロクロライド(80.7mg、95%、0.345ミリモル)の攪拌溶液に、トリエチルアミン(51.8 μl 、0.345ミリモル)を加えた。分後、2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(40mg、0.229ミリモル)、1-ヒド

ロキシベンゾトリアゾール水和物(34.2mg、0.253ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチルカルボジミドヒドロクロライド(48.5mg、0.253ミリモル)を連続して加えた。生成した混合物を室温で4時間攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去し、そして生成した残渣を CH_2Cl_2 (100ml)に再溶解した。有機層を NaHCO_3 水で洗浄し、無水 MgSO_4 上で乾燥し、そして濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のクロマトグラフィー(Hex: EtOAc=1:1—純粋なEtOAc)により、所望の生成物を白色固体として得た(70mg、89%)：融点129-130℃

化合物#6 N-(3-プロモベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド；

無水DMF(5ml)中の3-プロモベンジリアミン ヒドロクロライド(77.5mg、0.345ミリモル)の攪拌溶液に、トリエチルアミン(51.8μl、0.345ミリモル)を加えた。5分後、2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(40mg、0.229ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(34.2mg、0.253ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチルカルボジ

ミドヒドロクロライド(48.5mg、0.253ミリモル)を連続して加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去し、そして生成した残渣を CH_2Cl_2 (100ml)に再溶解した。有機層を NaHCO_3 水で洗浄し、無水 MgSO_4 上で乾燥し、そして濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のクロマトグラフィー(Hex: EtOAc=1:1—純粋なEtOAc)により、所望の生成物を白色固体として得た(64mg、81%)：融点112-113℃。

化合物#7 N-(2-フルオロベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド；

無水DMF(6.3ml)中の2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(50mg、0.287ミリモル)の攪拌混合物に、室温で連続して1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(42.7mg、0.316ミリモル)、2-フルオロベンジリアミン(51.0μl、0.431ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジミドヒドロクロライド(61.8mg、0.316ミリモル)を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去し、そして生成した残渣を CH_2Cl_2 (50ml)に再溶解した。有機層を NaHCO_3 水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、そし

て濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のフラッシュカラムクロマトグラフィー(50%ヘキサン/酢酸エチル-100%酢酸エチル)により、所望の生成物を白色固体として得た(79.2mg, 98%)：融点110-111℃。

化合物#8 N-(4-クロロベンジル)-2-[1.6]ナフチリジンカルボキサミド；

無水DMF(6.3mL)中の2-[1.6]ナフチリジンカルボン酸(50mg, 0.287ミリモル)の攪拌混合物に、室温で連続して1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

ル水合物(42.7mg, 0.316ミリモル)、4-クロロベンジルアミン(53.5μL, 0.431ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(61.8mg, 0.316ミリモル)を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空中で除去し、そして生成した残渣をCH₂Cl₂(50mL)に再溶解した。有機層をNaHCO₃水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、そして濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のフラッシュカラムクロマトグラフィー(50%ヘキサン/酢酸エチル-100%酢酸エチル)により、所望の生成物を白色固体として得た(80.3mg, 94%)：融点110-111℃。

化合物#9 N-(2-エトキシベンジル)-2-[1.6]ナフチリジンカルボキサミド；

無水DMF(6.3mL)中の2-[1.6]ナフチリジンカルボン酸(50mg, 0.287ミリモル)の攪拌混合物に、室温で連続して1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物(42.7mg, 0.316ミリモル)、2-エトキシベンジルアミン(64.9μL, 0.431ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(61.8mg, 0.316ミリモル)を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空中で除去し、そして生成した残渣をCH₂Cl₂(50mL)に再溶解した。有機層をNaHCO₃水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、そして濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のフラッシュカラムクロマトグラフィー(50%ヘキサン/酢酸エチル-100%酢酸エチル)により、所望の生成物を白色固体として得た(85.0mg, 96%)：融点79-80℃。

化合物#10 [1.6]ナフチリジン-2-カルボン酸インダン-1-イルアミド

無水DMF(6.3mL)中の2-[1.6]ナフチリジンカルボン酸(50mg, 0.287ミリモル)の

攪拌混合物に、室温で連続して1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(42.7mg、0.316ミリモル)、1-アミノインダン(56.0 μ L、0.431ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(61.8mg、0.316ミリモル)を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空中で除去し、そして生成した残渣を CH_2Cl_2 (50mL)に再溶解した。有機層を NaHCO_3 水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、そして濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のフラッシュカラムクロマトグラフィー(50%ヘキサン/酢酸エチル-100%酢酸エチル)により、所望の生成物を白色固体として得た(80.1mg、96%)：融点156-157 $^{\circ}\text{C}$ 。

化合物#11 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフトレン-1-イル)-アミド

無水DMF(6.3mL)中の2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(50mg、0.287ミリモル)の攪拌混合物に、室温で連続して1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(42.7mg、0.316ミリモル)、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチルアミン(63.0 μ L、0.431ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(61.8mg、0.316ミリモル)を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空中で除去し、そして生成した残渣を CH_2Cl_2 (50mL)に再溶解した。有機層を NaHCO_3 水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、そして濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のフラッシュカラムクロマトグラフィー(50%ヘキサン/酢酸エチル-100%酢酸エチル)により、所望の生成物を白色固体として得た(87.0mg、100%)：融点164-165 $^{\circ}\text{C}$ 。

化合物#12 N-(3-メトキシベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド；

無水DMF(1.0mL)中の2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(50mg、0.287ミリモル)の攪拌混合物に、室温で連続して1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(42.7mg、0.316ミリモル)、3-メトキシベンジルアミン(56.6 μ L、0.431ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(61.8mg、0.316ミリモル)を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空中で除去した。残渣のフラッシュカラムク

ロマトグラフィー（50%ヘキサン/酢酸エチル-100%酢酸エチル）により、所望の生成物を透明な油として得た（79.1mg、94%）。

化合物#13 N-(2-トリフルオロメチルベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド;

無水DMF(1.0mL)中の2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(50mg、0.287ミリモル)の攪拌混合物に、室温で連続して1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(42.7mg、0.316ミリモル)、2-(トリフルオロメチル)-ベンジリアミン(61.6 μ L、0.431ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(61.8mg、0.316ミリモル)を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去した。残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー(50%ヘキサン/酢酸エチル-100%酢酸エチル)により、所望の生成物を白色固体として得た(90.9mg、96%)：融点125-127℃。

化合物#14 N-(2,6-ジメトキシベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド;

無水DMF(1.0mL)中の2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(50mg、0.287ミリモル)の攪拌混合物に、室温で連続して1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(42.7mg、0.316ミリモル)、2,6-ジメトキシベンジリアミン(75.0mg、0.431ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(61.8mg、0.316ミリモル)を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去した。残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー(50%ヘキサン/酢酸エチル-100%酢酸エチル)により、所望の生成物を白色固体として得た(90.6mg、98%)：融点169-171℃。

化合物#15 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(トランス-2-フェニル-シクロプロピル)-アミド;

無水DMF(1.0mL)中のトランス-2-フェニルシクロプロピルアミンヒドロクロライド(75.3mg、0.431ミリモル)の攪拌混合物に、トリエチルアミン(60.0 μ L、0.431ミリモル)を加えた。5分後、2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(50mg、0.287ミ

リモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(42.7mg、0.316ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(61.8mg、0.316ミリモル)を連続して加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌して、透明になったことを確認した。溶媒を真空中で除去した。残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー(50%ヘキサン/酢酸エチル-100%酢酸エチル)により、所望の生成物を白色固体として得た(79.2mg、95%)：融点123-124℃。

化合物#16 N-(2-アミノ-6-トリフルオロベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド；

無水DMF(1.0mL)中の2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(50mg、0.287ミリモル)の攪拌混合物に、室温で連続して1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(42.7mg、0.316ミリモル)、2-アミノ-6-フルオロベンジルアミン(60.0μL、0.316ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(61.8mg、0.316ミリモル)を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空中で除去した。残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー(50%ヘキサン/酢酸エチル-100%酢酸エチル)により、所望の生成物を白色固体として得た(80.0mg、94%)：融点165(分解)。

化合物#17 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(1-フェニル-エチル)アミド；

無水DMF(1.0mL)中の2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(50mg、0.287ミリモル)の攪拌混合物に、室温で連続して1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(42.7mg、0.316ミリモル)、1-フェニルエチルアミン(56.1μL、0.431ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(61.8mg、0.316ミリモル)を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空中で除去した。残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー(50%ヘキサン/酢酸エチル-100%酢酸エチル)により、所望の生成物の透明の油として得た(78.7mg、99%)。

化合物#18 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(ピリジン-2-イルメチル)アミド；

無水DMF(1.0mL)中の2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(50mg、0.287ミリモル)の

攪拌混合物に、室温で連続して1-ヒドロキシベンゾトリアゾ

ール水和物(42.7mg、0.316ミリモル)、2-(アミノメチル)ピリジン(45.3 μ L、0.431ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(61.8mg、0.316ミリモル)を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去した。残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー(50%ヘキサン/酢酸エチル-5%メタノール/酢酸エチル)により、所望の生成物の明るい茶色の固体として得た(78.7mg、99%)：融点123-125℃。

化合物#19 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸シクロヘキシル-メチルアミド；

無水DMF(1.0mL)中の2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(50mg、0.287ミリモル)の攪拌混合物に、室温で連続して1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(42.7mg、0.316ミリモル)、シクロヘキサンメチルアミン(57.2 μ L、0.431ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(61.8mg、0.316ミリモル)を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去した。残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー(100%酢酸エチル)により、所望の生成物を白色固体として得た(74.9mg、97%)：融点62-63℃。

化合物#20 (3,4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-2-イル)-[1,6]ナフチリジン-2-イル-メタノン；

無水DMF(1.0mL)中の2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(50mg、0.287ミリモル)の攪拌混合物に、室温で連続して1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(42.7mg、0.316ミリモル)、1,2,3,4-テトラヒドロイソキ

ノリン(55.6 μ L、0.431ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(61.8mg、0.316ミリモル)を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去した。残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー(100%酢酸エチル)により、所望の生成物を白色固体として得た(79.1mg、95%)：融点98-100℃。

化合物 # 21 N-(2-メチルチオベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド

;

無水DMF (1.0mL)中の2-メチルスルファニルベンジルアミンヒドロクロライド(81.7mg, 0.431)の攪拌混合物に、トリエチルアミン(60.0 μ L、0.431ミリモル)を加えた。5分後、2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(50mg、0.287ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(42.7mg、0.316ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(61.8mg、0.316ミリモル)を連続して加えた。生成した混合物を一晩、室温で攪拌した。溶媒を真空中で除去した。残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー(50%ヘキサン/酢酸エチル-100%酢酸エチル)により、所望の生成物を明るい色の固体として得た(88.2mg、99%)：融点102-103℃。

化合物 # 32

7,8-ジヒドロイキノリン-6-カルボン酸2-メトキシベンジルアミド;

工程 1

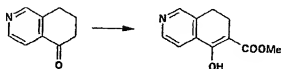


三酸化クロム(15.50、173.10ミリモル)を、1回で0℃のジクロロメタン(175mL)中のピリジン(28mL、346.20ミリモル)に加えた。冷却浴を取り外し、そして混合物を30分間攪拌した。その溶液に、15mLのジクロロメタン中のアルコール溶液(Cheng, C.Y.; Hsin, L.W.; Liou, J.P. *Tetrahedron*, 1996, 52, 10935) (3.851g、25.85ミリモル)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、そして溶液をデカントし、次に溶媒を除去し、そして残渣をクロマトグラフィーで精製し、2%メタノール(CH₂Cl₂中)で溶出した。所望の生成物を淡い黄色固体として得た(2.662g、70%)

。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 8.69(s, 1H, H-1), 8.64(d, 1H, H-2, $J=7.1\text{Hz}$), 7.78(d, 1H, H-4, $J=7.1\text{Hz}$), 2.99(t, 2H, H-6, $J=6.2\text{Hz}$), 2.73(t, 2H, H-8, $J=6.3\text{Hz}$), 2.21(t, 2H, H-7, $J=6.2\text{Hz}$).

工程2



THF中のLiHMDS(1M、11.0mL、1ミリモル)を、溶液名(リチリウム1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン)のケトン(115mg、0.78ミリモル)溶液(THF、3mL中)に-78℃で加えた。この温度で15分後に、メチル シアノホルメート(0.3mL、3.9ミリモル)を加え、そして混合物を一晩攪拌した。次に反応を飽和塩化アンモニウムでクエンチングし、そして酢酸エチルで抽出した。乾燥(Na_2SO_4)後、残渣を冷却酢酸エチルでトリチュレートし、所望の化合物を得た。(75mg、47%)。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 11.81(s, 1H, OH), 8.63(d, 1H, H-2, $J=5.9\text{Hz}$), 8.58(s, 1H, H-1), 8.16(d, 1H, H-4, $J=5.9\text{Hz}$), 3.93(s, 3H, OCH_3), 3.05(t, 2H, H-8, $J=7.8\text{Hz}$), 2.74(t, 2H, H-7, $J=8.5\text{Hz}$).

工程3



メタノール(10mL)中の工程2のエノール型(350mg、1.71ミリモル)の溶液を、活性炭担持パラジウム(10%、350mg)の存在下で、水素雰囲気下にて1時間攪拌した。次に触媒はセライトを通して濾過により除去し、そして濾液を濃縮乾固して、所望の化合物を白色固体として得た。(350mg、100%)。

^1H NMR(400MHz, DMSO) δ : 8.72(s, 1H, H-1), 8.67(d, 1H, H-3, $J=5.8\text{Hz}$), ,
7.90(d, 1H, H-4, $J=5.8\text{Hz}$), 6.6(br, 1H, OH), 5.02(d, 1H, H-5, $J=4.3\text{Hz}$), 3.63
(s, 3H, OCH_3), 3.0(m, 2H), 2.8(m, 1H), 2.0(m, 1H), 1.9(m, 1H).

工程 4



メタンスルホンクロライド (0.18mL、2.37ミリモル)を、0℃で工程3 (350mg、1.69ミリモル)からのアルコール溶液およびジクロロメタン(10mL)中のトリエチルアミン(0.35mL、2.54ミリモル)に加えた。次に混合物を室温で2時間攪拌し、そして溶液を水、 NaHCO_3 で洗浄し、そして Na_2SO_4 を使用して乾燥した。次に溶媒を除去し、そして残渣をジクロ

ロメタン(5mL)に溶解し、そしてDBU(1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン)(0.5mL)で処理した。溶液を室温で2時間攪拌し、そして溶媒を真空で除去し、そして残渣をクロマトグラフィーにより精製(CH_2Cl_2 中の1%MeOH)、所望の化合物を得た。(アルコールから159mg、50%)。

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ : 8.46(d, 1H, H-3, $J=4.4\text{Hz}$), 8.44(s, 1H, H-1), 7.44(s, 1H, H-5), 7.06(d, 1H, H-4, $J=4.4\text{Hz}$), 3.83(s, 3H, OCH_3), 2.87(t, 2H, H-8, $J=8.0\text{Hz}$), 2.69(t, 2H, H-7, $J=8.0\text{Hz}$).

工程 5



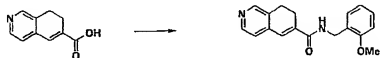
NaOH (1N、1.3mL、1.3ミリモル)を、工程4のエステル(159mg、0.84ミリモル)溶液(ジオキサン、3mL中)に室温で加えた。3時間後、混合物を約1mLに濃縮し

、そしてHCl (6N)を氷冷溶液にpHが5になるまで慎重に加えた。生成した沈殿を

集め、水で洗浄し、そして真空で乾燥した。(92mg、62%)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ : 8.42(m, 2H, H-1およびH-3), 7.45(s, 1H, H-5), 7.31(d, 1H, H-4, J=4.9Hz), 2.82(t, 2H, H-8, J=8.2Hz), 2.53(t, 2H, H-7, J=7.5Hz).

工程6



工程5からの酸(60mg、0.34ミリモル)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エ

チルカルボジイミドヒドロクロライド(79mg、0.41ミリモル)、およびHOBT(1-ヒ

ドロキシベンゾトリアゾール水和物)(55mg、0.41ミリモル)2-メトキシベンジル

アミン(54 μL 、0.41ミリモル)の溶液(DMF、1mL中)を、室温で24時間攪拌した。

次に溶媒を真空中で除去し、そして残渣をクロマトグラフィーにより精製して、

50-100 EtAc(ヘキサン中)で溶出した。所望の化合物を白色固体として得た。(8

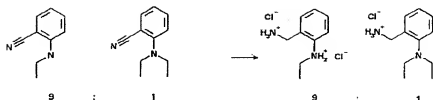
0mg、79%)。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 8.45(d, 1H, J=4.8Hz), 8.41(s, 1H, H-1), 7.31(m, 2H), 7.10(s, 1H, H-5), 7.03(d, 1H, H-4, J=4.8Hz), 6.94(br, 1H, NH), 4.59(d, 2H, CH_2 , J=5.8Hz), 3.91(s, 3H, OCH_3), 2.88(t, 2H, H-8, J=8.0Hz), 2.64(t, 2H, H-7, J=8.3Hz).

化合物 #33 8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸2-N-エチルアミノベンジルアミン

工程1

N-エチル-2-アミノベンゾニトリル



N-エチル-2-アミノベンゾニトリル(0.4g、2.7ミリモル)、10%Pd/C(100mg)を、乾燥フラスコに加え、続いてエタノール(15mL)を加えた。この溶液にHCl(2.7mL、4M、ジオキサン中)を加えた。生成した反応物は、H₂(g)雰囲気下においた。生成した溶液はセライトで濾過し、蒸発させ、エーテルでトリチュレートし、そして溶媒を蒸発させて上記の中間体を得た。

N-エチル-2-アミノベンジルアミン ジヒドロクロライド

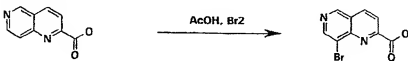
¹H NMR (400MHz) (DMSO) δ : 8.5-8.2(m, 3H, NH₃), 7.35-7.25(1, 2H, Ph), 7.34(t, J=7.5Hz, 1H, Ph), 7.1-6.9(m, 2H, Ph), 4.07(s, 2H, CH₂N), 3.19(q, 2H, J=7Hz, CH₃CH₂), 1.27(t, J=7 Hz, 3H, CH₃CH₂)

N-ジエチル-2-アミノベンズアミン ジヒドロクロライド

¹H NMR (400MHz) (DMSO) δ : 8.5-8.2(m, 3H, NH₃), 7.35-7.25(1, 2H, Ph), 7.34(t, J=7.5Hz, 1H, Ph), 7.1-6.9(m, 2H, Ph), 4.07(s, 2H, CH₂N), 3.33(q, 2H, J=7Hz, CH₃CH₂), 1.07(t, J=7 Hz, 3H, CH₃CH₂)

工程3

8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸



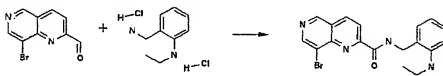
Br₂を40分間にわたって、[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(3g、17.25ミリモル)の懸濁液(酢酸、150mL中)に室温で加えた(18.96ミリモル)。溶液を一晚、室

温で攪拌し、次に混合物を氷でクエンチングし、そして1時間攪拌した。懸濁液を蒸発乾固し、トリチュレートし、濾過し、そして最少量の冷水で洗浄した。生成した成分を真空中で一晩乾燥して、標題化合物を59%収量で得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz) (DMSO) δ : 14.1-13.8(M , 1H, COOH), 9.49(s, 1H, H5), 9.10(s, 1H, H7), 8.83(d, 1H, $\text{J}=8.5\text{Hz}$, H4), 8.31(d, 1H, $\text{J}=8.5\text{Hz}$, H3)

工程4

8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸2-N-エチルアミノ-ベンジルアミン



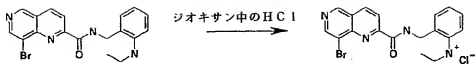
トリエチルアミン(0.095mL, 0.68ミリモル)を、DMF(1.5mL)中の塩溶液に室温で加えた。溶液を5分間攪拌した。同時に酸(30mg, 0.12ミリモル)、HOBT(25mg, 0.19ミリモル)およびEDCIを加えた(36mg, 0.19ミリモル)。反応物を一晩、室温で攪拌しておいた。溶液を蒸発乾固し、そして残渣を最少量の CH_2Cl_2 に溶解し、そしてフラッシュクロマトグラフィー(50%AcOEt/ヘキサン-100%AcOEt)を用いて精製して、標題化合物を61%収量で得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz) (CDCl_3) δ : 9.27(s, 1H, H5), 9.05(s, 1H, H7), 8.65-8.55(s, 1H, NH), 8.55-8.45(m, 2H, H4およびH3), 7.3-7.2(m, 2H, Ph), 7.85-7.65(m, 2H, Ph), 4.67(d, 2H, $\text{J}=6.5\text{Hz}$, CH_2), 3.25-3.15(m, 2H, CH_2CH_3), 1.4-1.3(m, 3H, CH_3CH_2)

工程5

8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸2-N-エチルアミノベンジルアミン

塩酸塩



HClを、 CH_2Cl_2 (0.5mL) 中のアミド (28.4mg, 0.06ミリモル) 溶液に、室

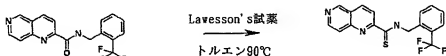
温で加えた (1 mL, 4 M のジオキサン中)。溶液を室温で20分間攪拌した。懸濁液

を蒸発乾固し、次にエーテルでトリチュレートして標題化合物を定量的に得た。

^1H NMR (400MHz) (CDCl_3) δ : 9.27(s, 1H, H5), 9.05(s, 1H, H7), 8.65-8.55(s, 1H, NH), 8.55-8.45(m, 2H, H4およびH3), 7.3-7.2(m, 2H, Ph), 7.85-7.65(m, 2H, Ph), 4.67(d, 2H, $J=6.5\text{Hz}$, CH_2), 3.25-3.15(m, 2H, CH_2CH_3), 1.4-1.3(m, 3H, CH_3CH_2)

化合物 #39 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-トリフルオロメチルペ

ンジルアミン;



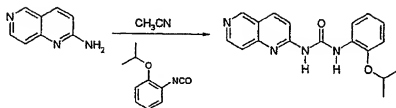
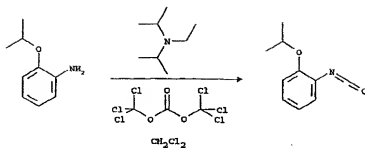
Lawesson試薬を、攪拌しているBCH-5024 (30mg, 0.09ミリモル) 溶液 (トルエン1.5mL) に加えた (38mg, 0.09ミリモル)。この溶液を90℃に1時間加熱した。溶媒を蒸発させ、そして生成物をフラッシュクロマトグラフィー (50% AcOEt/He-

100% AcOEt) で精製することにより、25.8mg のチオアミド誘導体を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : 10.55(bs, 1H), 9.3(s, 1H), 9.0(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.81(d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 8.44(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.90(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.75(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.68(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.56(t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.46(t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 5.37(d, $J=6\text{Hz}$, 2H).

化合物 #46 1-(2-イン-プロポキシ-フェニル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-

ウレア;



ジクロロメタン(10.0mL)中の2-イソプロポキシフェニルアミン(400mg、2.64ミリモル)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.02ml、5.82ミリモル)溶液を、管を通してジクロロメタン(6.0mL)のチオホスゲン(274.7mg、0.93ミリモル)溶液に -78°C で滴下した。溶液を -78°C で1時間、次に 0°C で1時間、そして次に室温で1時間攪拌した。生成した混合物を濃縮し、ペンタンでトリチュレートし、そして次に濾過した。所望のイソシアネートを茶色い油として単離した(449.7mg、96%)：

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.12(1H, Ph), 6.99(1H, Ph), 6.90(1H, Ph), 6.86(1H, Ph), 4.65(7重項, 1H, CH, J 6.5Hz), 1.42(d, 6H, CH_3 , J 6.5Hz)ppm.

イソシアネート(45.8mg、0.258)およびアミン(25mg、0.172)の混合物(アセトニトリル1 mL中)を、3時間、加熱還流した。溶媒はロータリーエバポレーターを使用して除去した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレートし、濾過し、そしてジエチルエーテルで洗浄した。固体を再度、

エタノールおよびジエチルエーテルで洗浄し、そして明るい茶色の固体として単

離した (34.4mg, 62%) : 融点 > 200°C :

¹H NMR (400MHz, DMSO)

δ : 11.33(bs, 1H, NH), 10.56(bs, 1H, NH), 9.17(s, 1H, H-5), 8.68(d, 1H, H-7, J 5.8Hz), 8.43(d, 1H, H-4, J 8.9Hz), 8.16(1H, Ph), 7.68(d, 1H, H-8, J 5.8Hz), 7.50(d, 1H, H-3, J 8.9Hz,), 7.12(1H, Ph), 7.03(1H, Ph), 6.93(1H, Ph), 4.70(7重項, 1H, CH, J 6.0Hz), 1.34(d, 6H CH₃, J 6.0Hz)ppm.

同様な様式で、以下の化合物を製造した :

化合物 # 22 N-(2-ヒドロキシベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド

;

化合物 # 23 N-(2-メトキシカルボニルベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド;

化合物 # 26 N-(2プロポキシベンジル)-2-[1,6]ナフチリジン-2-カルボキサミド;

化合物 # 27 (2-([1,6]ナフチリジン-2-カルボニル)-アミノ)-メチル)-フェニル)-カルボン酸tert-ブチルエステル;

化合物 # 28 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[B]オキセピン-5-イル)-アミド;

化合物 # 29 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(クロマン-4-イル)-アミド;

化合物 # 30 N-(2-メトキシベンジル)-5-アミノ-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド;

化合物 # 31 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸2,3-(メチレンジオキシ)-ベンジルアミド;

化合物 # 33 8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-N-エチ

ルアミノベンジルアミン

化合物 # 34 8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-イソプロポキシベンジルアミン);

化合物 # 35 8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-メトキシベンジル

アミン)；

化合物#36 8-クロロ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-イソプロポキシベンジルアミン)；

化合物#37 8-クロロ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-*N*-エチルアミノベンジルアミン)；

化合物#38 8-(2ピリジル)-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-イソプロポキシベンジルアミン)；

化合物#40 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-イソプロポキシベンジルアミン；

化合物#41 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-3-メトキシベンジルアミン；

化合物#42 8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-イソプロポキシベンジルアミン；

化合物#43 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸2-メトキシ-ベンジルアミド；

化合物#44 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸2-エトキシ-ベンジルアミド；

化合物#45 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-メトキシ-シクロヘキシルメチル-アミド；

化合物#47 1-(2-イソ-プロポキシベンジル)-3-[1,6]ナフチリジ

ン-2-イル-ウレア；

化合物#48 1-(*N*-*boc*-4-アミノブチル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア；

化合物#49 1-(4-アミノブチル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア ヒドロクロライド；

化合物#50 1-[(*S*)- α -メチルベンジル]-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア；

化合物#51 1-[(*R*)- α -メチルベンジル]-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレ

ア；

化合物 # 52 1-(2-メトキシフェニル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア；

化合物 # 53 1-ブチル-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア；

化合物 # 54 1-(2-メトキシベンジル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア；

化合物 # 55 1-(2-エトキシフェニル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア；

化合物 # 56 1-(2-メチルフェニル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア；

および

化合物 # 57 8-(2-ピリジル)-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-イソプロポキシベンジルアミン)。

以下の化合物は、市販品から得た(ピークダーレ ファイン ケミカルズ社:Peakdale Fine Chemicals Limited、グロスツプ、ダビーシャー、英国)；

化合物 # 24 (1,6)ナフチリジン-2-カルボン酸アリルアミド(PFC-0

29)；

化合物 # 25 N-(2-メトキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド(PFC-032)。

を含む。

実施例 2 C MV ブラーク減少アッセイ

試験化合物の抗-CMV活性は、以下のブラーク減少アッセイで評価した：

12-ウェルの組織カルチャー皿中に、 1.5×10^5 またはHs68細胞(ヒト肺臓癌細胞系)を、ウェルあたり2 mlのDMEM 10%ウシ胎児血清を用いてプレートに播き、そして5%CO₂/空気中で一晩、または細胞の準備ができるまでインキュベーションした。

次に培地を取り出し、そして各ウェルあたり0.5 ml (DMEM 2%FBS中に200 pfu/mlに希釈したものを含む)のHCMVウイルス細胞を接種した。

37℃で2時間吸着させた後、ウイルスを取り出し、そして種々の濃度の試験化合物を含む2%FBSを含有するDMEMを用いて細胞の単層(1 ml)を上に乗せた。次に細胞を37℃で8日間インキュベーションし、そして次に1容量(1 ml)のホルムアルデヒド8%／水またはPBS 1Xで30分間固定した。

ホルムアルデヒド溶液を除去し、そして細胞の単層をクリスタルバイオレット
2% / EtOH 20% で数秒染色し、そして次に水ですすいだ。

単層を顕微鏡下でブランクの存在に関して調査し、各化合物についてブランク
減少の割合を未処理細胞（試験化合物を含まない）と比較することにより決定し
、そして50%阻害濃度(IC₅₀)を確立した。ガンシクロビルは、陽性の対照として
使用した。

覚書：DMEM培地は1%グルタミンおよび1%ペニ/ストレプ(pen/strep)を含ん
だ。

実施例3 細胞障害性アッセイ

試験化合物の細胞障害性は、以下の手順に従い評価した：

平底の96ウェルプレートに、5x10E3 Vero-34細胞/ウェルおよび1x10E4 H2-6
8またはW1-38細胞/ウェルをそれぞれプレーティングし、そして37℃にて5%CO
2/空气中で一晩インキュベーションした。インキュベーション後、上清培
地を除去し、そして2%DMEM(150μL)中に希釈した10%試験化合物に置き換えた
。次に細胞を37℃にて5%CO₂インキュベーター中で48時間インキュベーショ
ンした。

[3H]-メチル チミジンの10μCi/ml溶液を50μl/ウェル(約2Ci/ミリモルの
比活性)を増養基に加え、そして37℃にて5%CO₂インキュベーター中で一晩(18
時間)、インキュベーションした。

次に細胞をファイバーガラスフィルター(Printed Filtermat A 1450-421ウア
ラック:Wallac) 上に、Tomtec細胞回収機を使用して回収した。懸濁した細胞を
直接フィルター上に回収する一方、付着した細胞については培地を取り除き、そ
して細胞を集める前にPBSで洗浄し、そして2-3分間、トリプシン処理した(50
μlトリプシン/ウェル)。

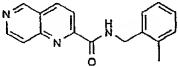
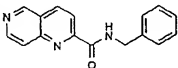
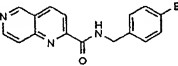
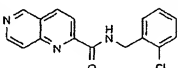
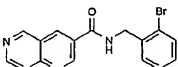
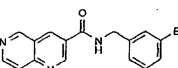
フィルターを37-40℃で1時間乾燥し、そして4.5mlのBetascintおよびMicrob
eta 1450ウアラックで得た(手順1) カウントを含むバックに入れた。

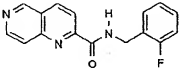
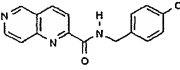
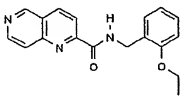
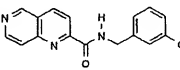
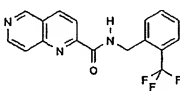
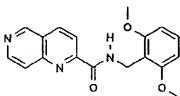
細胞増殖の割合は、対照(試験化合物なし)との比較により決定し、そしてこ
れにより50%阻害濃度の樹立を確立した。

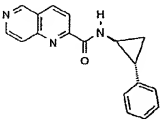
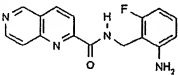
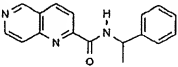
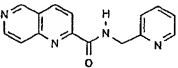
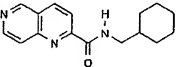
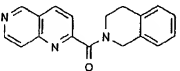
本発明の化合物は、ブラーク減少アッセイに従いCMVを阻害し、そし

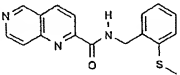
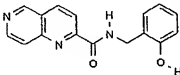
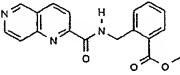
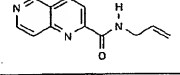
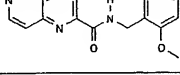
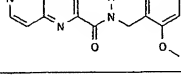
てガンシクロビルと匹敵することが分かった。結果を表1にまとめる。化合物は
ガンシクロビアと一列にならべて試験され、これは一貫して $>0.1 < 0.5 \mu\text{g/ml}$ の
 IC_{50} 、および $\sim 10 - 200 \mu\text{g/ml}$ の範囲の CC_{50} を示した。

表 1

			IC ₅₀ (ug/ml)	CC ₅₀ (ug/ml)
#1		N-(2-メチルベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド	-1	>50<75
#2		N-ベンジル-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド	-1	-50
#3		N-(4-ブロモベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド	>10<50	>10<50
#4		N-(2-クロロベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド	>0.5<1	-100
#5		N-(2-ブロモベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド	>0.5<1	>100
#6		N-(3-ブロモベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド	>1<5	-50

			IC ₅₀ (ug/ml)	CC ₅₀ (ug/ml)
#7		N-(2-フルオロベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド	<5	-100
#8		N-(4-クロロベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド	>1<10	>6.25<10
#9		N-(2-エチルオキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド	-0.1	-6.25
#12		N-(3-メトキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド	<5	>100
#13		N-(2-トリフルオロメチルベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド	<5	>100
#14		N-(2,6-ジメトキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド	<5	>100

			IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	CC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)
#15		[1, 6] ナフチリジン-2-カルボン酸 (トランス-2-フェニルシクロプロピル) - アミド	>1<10	~25
#16		N-(2-フルオロ-6-アミノベンジル)-2-(1, 6) ナフチリジンカルボキサミド	>1<10	~25
#17		[1, 6] ナフチリジン-2-カルボン酸 (1-フェニルエチル) アミド	>0.1<1	>25<50
#18		[1, 6] ナフチリジン-2-カルボン酸 (ピリジン-2-イルメチル) アミド	>5<25	>100
#19		[1, 6] ナフチリジン-2-カルボン酸 シクロヘキシルメチル-アミド	>1<10	>25<50
#20		(3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル) - [1, 6] ナフチリジン-2-イル-メタノン	>5<25	>100

			IC ₅₀ (ug/ml)	CC ₅₀ (ug/ml)
#21		N-(2-メチルチオベンジル)- 2-(1,6)ナフチリ ジンカルボキサミド	>1<10	-50
#22		N-(2-ヒドロキシベンジル)- 2-(1,6)ナフチリ ジンカルボキサミド	<5	>25<100
#23		N-(2-メトキシカルボニル ベンジル)-2-(1,6) ナフチリジン カルボキサミド	<5	>100
#24		(1,6)-ナフチリジン 2-カルボン酸 アリルアミド	>5<10	>10<100
#25		N-(2-メトキシベンジル)- 2-(1,6)ナフチリ ジンカルボキサミド	>0.3 <1.5	>120<150
#26		N-(2-プロポキシベンジル)- 2-[1,6]ナフチリ ジン2-カルボキサミド	>0.005 <0.01	-1.5

			IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	CC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)
#32		7, 8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸-2-メトキシベンジルアミド	>0.1<1	>50<100
#33		8-ブロモ- [1, 6] ナフチリジン-2-カルボン酸 (2-N-エチル-N-メチルベンジルアミン)	<0.01	>6.25<12.5
#34		8-ブロモ- [1, 6] ナフチリジン-2-カルボン酸 (2-N-イソプロピル-N-メチルベンジルアミン)	>0.1<1	-12.5
#35		8-ブロモ- [1, 6] ナフチリジン-2-カルボン酸 (2-N-メトキシベンジルアミン)	-0.01	-12.5
#40		[1, 6] ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-N-イソプロピル-N-メチルベンジルアミン	>0.1<1	>12.5 <25
#41		[1, 6] ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-N-メトキシベンジルアミン	>1<10	>25<50

			IC ₅₀ (ug/ml)	CC ₅₀ (ug/ml)
#46		1-((2-イソ- プロポキシフェニル) -3-[1, 6]ナフチリ ジ-2-イル-ウレア	-0.01	-25
#47		1-((2-イソ- プロポキシフェニル) -3-[1, 6]ナフチリ ジ-2-イル-ウレア	>0.01<0 .1	>25<50
#48		1-(N-boc-4- アミノフチル)-3- [1, 6]ナフチリジ ン-2-ウレア	>0.1<1	>3.15<6. 25
#49		1-(4-アミノフチル) -3-[1, 6]ナフチリ ジ-2-イル-ウレア ヒドロクロライド	>1<5	>6.25<12 .5
#50		1-[(S)-α- メチルベンジル]-3- [1, 6]ナフチリジ ン-2-イル-ウレア	>1<10	>12.5<25
#51		1-[(R)-α- メチルベンジル] -3-[1, 6] ナフチリジ-2- イル-ウレア	>0.01<0 .1	<3.15

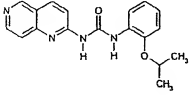
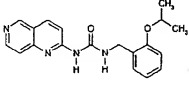
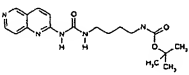
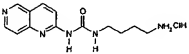
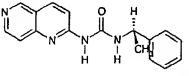
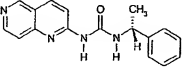
			IC ₅₀ (ug/ml)	CC ₅₀ (ug/ml)
#53		1-ブチル-3- [1, 6] ナフチリジン -2-イル-ウレア	>0.1 <1	>2.5<5
#56		1-(2-メチル フェニル)-3- [1, 6] ナフチリジン -2-イル-ウレア	>1	>100
#57		8-(2-ピリジル)- [1, 6] ナフチリジン -2-イル-ウレア (2- イソプロポキシベンジル アミン)	>0.1<1	>6<12.5

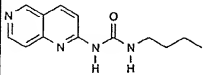
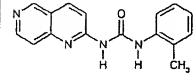
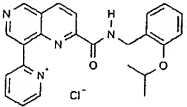
【手続補正書】特許法第184条の8第1項

【提出日】平成10年5月29日（1998. 5. 29）

【補正内容】

			IC ₅₀ (ug/ml)	CC ₅₀ (ug/ml)
#32		7, 8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸-2-メトキシベンジルアミド	>0.1<1	>50<100
#33		8-ブロモ-〔1, 6〕-ナフチリジン-2-カルボン酸 (2-N-エチルアミノベンジルアミン)	<0.01	>6.25<12 .5
#34		8-ブロモ-〔1, 6〕ナフチリジン-2-カルボン酸 (2-イソプロポキシベンジルアミン)	>0.1<1	~12.5
#35		8-ブロモ-〔1, 6〕ナフチリジン-2-カルボン酸 (2-メトキシベンジルアミン)	~0.01	~12.5
#40		〔1, 6〕ナフチリジン-2-チオカルボン酸 -2-イソプロポキシベンジルアミン	>0.1<1	>12.5 <25
#41		〔1, 6〕ナフチリジン-2-チオカルボン酸 -3-メトキシベンジルアミン	>1<10	>25<50

			IC ₅₀ (ug/ml)	CC ₅₀ (ug/ml)
#46		1-(2-イソプロポキシフェニル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア	>0.01	>25
#47		1-(2-イソプロポキシベンジル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア	>0.01<0.1	>25<50
#48		1-(N-boc-4-アミノベンチル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア	>0.1<1	>3.15<6.25
#49		1-(4-アミノベンチル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア塩酸	>1<5	>6.25<12.5
#50		1-[(1S)-α-メチルベンジル]-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア	>1<10	>12.5<25
#51		1-[(1R)-α-メチルベンジル]-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア	>0.01<0.1	<3.15

			IC ₅₀ (ug/ml)	CC ₅₀ (ug/ml)
#53		1-ブチル-3-[1, 6] ナフチリジン-2-イル-ブチルウレア	>0.1 <1	>2.5<5
#56		1-(2-メチルフェニル)-3-[1, 6] ナフチリジン-2-イル-ウレア	-1	>100
#57		8-(2-(ピリジル)-[1, 6] ナフチリジン-2-イル-カルボン酸 (2-イソプロポキシベンジルアミン)	>0.1<1	>6<12.5

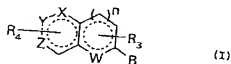
【手続補正書】 特許法第184条の8第1項

【提出日】 平成10年9月3日 (1998. 9. 3)

【補正内容】

請求の範囲

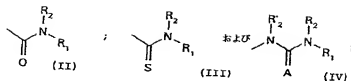
1. 哺乳動物中でのサイトメガロウイルスの複製を阻害する方法であって、該哺乳動物に式(1)：



式中、

Wは、CH、CR₃、CH₂、C=O、CHR₃、NおよびNR₃から選択され；X、YおよびZの1つがWまたはNR₃であり、一方、他の2つはCH、CR₄、CH₂、C=OおよびCHR₄から独立して選択され；

Bは、



から成る群から選択され；式中、

AはOまたはSであり；

R₁は、

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、カルボキシまたは[場合によってはO
H、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、（場合によってはOH、ハロゲ
ン、アミノまたはC₁₋₄ アルコキシで置換されてもよい）C₁₋₄（アルキル、アルコ
キシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシまたはアルコキシカルボニル）で置
換されてもよい]飽和もしくは不飽和のC₃₋₁₀（炭素環もしくは複素環）により置
換されてもよいC₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニルまたは

C₃₋₇ シクロアルキル；ならびに

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、（場合に
よってはOH、ハロゲン、アミノまたはC₁₋₄ アルコキシにより置換されてもよい）
C₁₋₄（アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシまたはアル
コキシカルボニル）により置換されてもよいC₆₋₁₀ アリールと融合したC₃₋₇ シ
クロアルキル、

から選択され、

R₂およびR₂は、独立してHまたはC₁₋₄ アルキルであるか、あるいはR₁およ
びR₂は一緒になって、場合によってはC₆₋₁₀ アリールまたはヘテロアリールと融
合してもよい飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環を形成し；

R₃およびR₄は、独立してH、OH、ハロゲン、アミノ、シアノ、場合によつて
はOH、ハロゲン、アミノまたはC₁₋₄ アルコキシにより置換されてもよいC₁₋₆（ア
ルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシまたはアルコキシカルボニル）、お
よび場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、C₁₋₄ アルキルチオ、C<sub>1
-4</sub> アルコキシカルボニル、ハロ—置換されたC₁₋₄ アルキルもしくはハロ—置換さ

れた C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたはカルボキシにより置換されてもよい飽和もしくは不飽和の C_{3-10} （炭素環または複素環）から選択され；

R_5 はH、場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたは C_{1-4} アルコキシにより置換されてもよい C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アシルであり；

そして

n は0、1または2である、

の化合物の抗-サイトメガロウイルス量を投与することを含んで成る、上記方法

。

2. W が N または $N R_5$ である、請求の範囲第1項に記載の方法。

3. Y が N または $N R_5$ であり、そして X および Z が独立して CH 、 CR_1 、 CH_2 、 $C=O$ および CHR_1 から選択される、請求の範囲第1項に記載の方法。

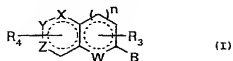
4. R_1 が、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} ハロ-置換されたアルキルから選択される1または2個の置換基により場合によっては置換されてもよいベンジルである、請求の範囲第1項に記載の方法。

5. R_2 および R_2 がHである、請求の範囲第1項に記載の方法。

6. R_3 がHである、請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載の方法。

7. R_4 がHである、請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載の方法。

8. 医薬的に許容できるキャリアー、希釈剤または補助剤および式(1)



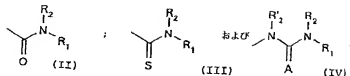
式中、

W は、 CH 、 CR_3 、 CH_2 、 $C=O$ 、 CHR_3 、 N および $N R_3$ から選択され；

X 、 Y および Z の1つが N または $N R_3$ であり、一方、他の2つは CH 、 CR_1 、 CH_2 、

C=OおよびCHR₂から独立して選択され；

Bは、



から成る群から選択され；式中、

AはOまたはSであり；

R₁は、

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、カルボキシまたは〔場合によってはO
H、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、（場合によってはOH、ハロゲ
ン、アミノまたはC₁₋₄ アルコキシで置換されてもよい）C₁₋₄（アルキル、アルコ
キシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシまたはアルコキシカルボニル）で置
換されてもよい〕飽和もしくは不飽和のC₃₋₁₀（炭素環もしくは複素環）により置
換されてもよいC₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニルまたはC₃₋₇ シクロアルキル；
ならびに

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、（場合に
よってはOH、ハロゲン、アミノまたはC₁₋₄ アルコキシにより置換されてもよい）
C₁₋₄（アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシまたはア
ルコキシカルボニル）により置換されてもよいC₆₋₁₀ アリールと融合したC₃₋₇ シ
クロアルキル、

から選択され、

R₂およびR₂は、独立してHまたはC₁₋₄ アルキルであるか、あるいはR₁およ
びR₂は一緒になって、場合によってはC₆₋₁₀ アリールまた

はヘテロアリールと融合してもよい飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素
環を形成し；

R₃およびR₄は、独立してH、OH、ハロゲン、アミノ、シアノ、場合によって

はOH、ハロゲン、アミノまたは C_{1-4} アルコキシにより置換されてもよい C_{1-6} （アルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシまたはアルコキシカルボニル）、および場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、ハロ-置換された C_{1-4} アルキルもしくはハロ-置換された C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたはカルボキシにより置換されてもよい飽和もしくは不飽和の C_{3-10} （炭素環または複素環）から選択され；

R_5 はH、場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたは C_{1-4} アルコキシにより置換されてもよい C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アシルであり；

そして

n は0、1または2である、

の化合物、またはそれらの医薬的に許容できる塩を含んで成る抗-サイトメガロウイルス組成物。

9. W が N または $N R_5$ である、請求の範囲第8項に記載の組成物。

10. Y が N または $N R_5$ であり、そして X および Z が独立して CH 、 CH_2 、 $C=O$ および CHR_4 から選択される、請求の範囲第8項に記載の組成物。

11. R_1 が、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} ハロ-置換されたアルキルから選択される1または2個の置換基により場合に

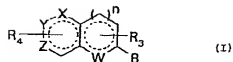
よっては置換されてもよいベンジルである、請求の範囲第8項に記載の組成物。

12. R_2 および R_3 がHである、請求の範囲第8項に記載の組成物。

13. R_3 がHである、請求の範囲第8項ないし第12項のいずれか1項に記載の組成物。

14. R_4 がHである、請求の範囲第8項ないし第13項のいずれか1項に記載の組成物。

15. 式(I)：



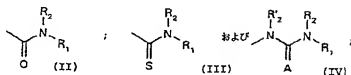
式中、

Wは、CH、CR₃、CH₂、C=O、CHR₃、NおよびNR₃から選択され；

X、YおよびZの1つがWまたはNR₃であり、一方、他の2つはCH、CR₄、CH₂、

C=OおよびCHR₄から独立して選択され；

Bは、



から成る群から選択され；式中、

AはOまたはSであり；

R₁は、

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、カルボキシまたは[場合によってはO

H、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、(

場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC₁₋₄ アルコキシで置換されてもよい) C₁₋₄ (アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシまたはアルコキシカルボニル) で置換されてもよい]飽和もしくは不飽和のC₃₋₁₀ (炭素環もしくは複素環) により置換されてもよいC₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニルまたはC₃₋₇ シクロアルキル；ならびに

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、(場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC₁₋₄ アルコキシにより置換されてもよい) C₁₋₄ (アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシまたはアルコキシカルボニル) により置換されてもよいC₆₋₁₀ アリールと融合したC₃₋₇ シクロアルキル、

から選択され、

R₂ および R₂ は、独立して H または C₁₋₄ アルキルであるか、あるいは R₁ および R₂ は一緒になって、場合によっては C₆₋₁₀ アリールまたはヘテロアリールと融合してもよい飽和もしくは不飽和の 5 もしくは 6 員の複素環を形成し；

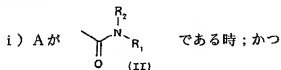
R₃ および R₄ は、独立して H、OH、ハロゲン、アミノ、シアノ、場合によっては OH、ハロゲン、アミノまたは C₁₋₄ アルコキシにより置換されてもよい C₁₋₆ (アルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシまたはアルコキシカルボニル)、および場合によっては OH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アルコキシカルボニル、ハロー置換された C₁₋₄ アルキルもしくはハロー置換された C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシまたはカルボキシにより

置換されてもよい飽和もしくは不飽和の C₃₋₁₀ (炭素環または複素環) から選択され；

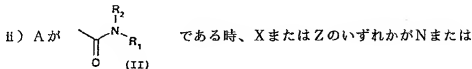
R₅ は H、場合によっては OH、ハロゲン、アミノまたは C₁₋₄ アルコキシにより置換されてもよい C₁₋₆ アルキルまたは C₁₋₆ アシルであり；

そして

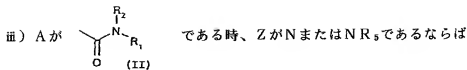
n は 0、1 または 2 であり、式中、



W および Y が両方とも N または N R₅ であるならば、R₁ はアリールまたは 2-メトキシベンジル以外であり；



N R₅ ならば、W は、N または N R₅ であり；そして



R₁はメチル以外である、

の化合物、およびそれらの医薬的に許容できる塩。

16. WがNまたはNR₅である、請求の範囲第15項に記載の化合物。

17. YがNまたはNR₅であり、そしてXおよびZが独立してCH、CR₄、CH₂、C=OおよびCHR₄から選択される、請求の範囲第15項に記載の化合物。

18. R₁が、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルコキシカルボニル、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ ハロ-置換されたアルキルから選択される1または2個の置換基により場合によっては置換されてもよいベンジルである、請求の範囲第15項に記載の化合物。

19. R₂およびR₃、R₄がそれぞれHである、請求の範囲第15項に記載の化合物。

20. サイトメガロウイルス阻害活性を有する、請求の範囲第15項に記載の化合物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/CA 97/00182A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D471/06 A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 612 731 A (BAYER AG) 31 August 1994 see the whole document ---	8-20
Y	EP 0 470 252 A (DAJICHI SEIYAKU CO) 12 February 1992 see the whole document ---	8-20
Y	US 4 959 363 A (WENTLAND MARK P) 25 September 1990 see the whole document ---	8-20
Y	US 4 786 644 A (GLANKOWSKI EDWARD J ET AL) 22 November 1988 see the whole document ---	8-20
Y	WO 93 04043 A (SCHERING CORP) 4 March 1993 * see claim 1, the definition of Ar * see the whole document ---	8-20
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *B* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

20 June 1997

22.07.97

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. Box 5818 Patenkamp 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel.: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 658 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-1014

Authorized officer

Stellmach, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/CA 97/00182

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 646 598 A (BAYER AG) 5 April 1995 see the whole document ---	8-20
P, X	WO 97 04775 A (CHIROSCIENCE LTD) 13 February 1997 see the whole document -----	8-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/CA 97/00182
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 1 - 7, 8, 15 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: <div style="text-align: center;">See extra sheet</div>	
2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:	
3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/CA 97/00182

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/210

Continuation of Box I

Although claims 1-7 are directed to a method of treatment of (diagnostic method practised on) the human/animal body the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Formula I in claims 8 + 15 contains only a minor fixed part and is thus too broad to be searched as such. Considering the large number of variables, the scope of said claims cannot be evaluated and an exhaustive search is not possible.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/CA 97/00182

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0612731 A	31-08-94	DE 4303657 A	11-08-94
		AU 670470 B	18-07-95
		AU 5314894 A	11-08-94
		CA 2115021 A	10-08-94
		HU 70044 A	28-09-95
		JP 6271570 A	27-09-94
		NZ 250823 A	27-04-95
		ZA 9400841 A	05-09-94
EP 0470252 A	12-02-92	AU 5449590 A	29-11-90
		CA 2063926 A	29-10-90
		WO 9013542 A	15-11-90
		RU 2044544 C	27-09-95
		AT 123945 T	15-07-95
		AU 638421 B	01-07-93
		AU 4434189 A	01-11-90
		CA 2002137 A	28-10-90
		DE 68923169 D	27-07-95
		DE 68923169 T	26-10-95
		EP 0394553 A	31-10-90
		ES 2076190 T	01-11-95
		IE 69269 B	21-08-96
		IL 92187 A	26-08-94
US 4959363 A	25-09-90	NONE	
US 4786644 A	22-11-88	EP 0317991 A	31-05-89
		JP 2130260 A	28-05-90
		US 4966906 A	30-10-90
		US 4952588 A	28-08-90
WO 9304043 A	04-03-93	AU 2469092 A	16-03-93
		CA 2115581 A	04-03-93
		EP 0533342 A	24-03-93
		EP 0599983 A	08-06-94
		JP 6510041 T	10-11-94
		US 5516784 A	14-05-96
EP 0546598 A	05-04-95	DE 4331135 A	16-03-95
		CA 2131759 A	15-03-95

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/CA 97/06182

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0646598 A		JP 7089988 A	04-04-95
		US 5633231 A	27-05-97
WO 9704775 A	13-02-97	AU 6626596 A	26-02-97
		AU 6626396 A	26-02-97
		WO 9704779 A	13-02-97

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

識別記号

F I

テーマコード(参考)

A 61 P 31/22

A 61 P 31/22

C 07 D 217/02

C 07 D 217/02

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN

(72)発明者 ワング, ウエイ

アメリカ合衆国ニュージャージー州08543
プリンストン・ピーオーボックス4000・ピー
エムエス

(72)発明者 ステファナク, トミスラフ

カナダ・オンタリオ エル2ジー 1ジェ
イ3・ナイアガラ フォールズ・ノース
トリート5540

(72)発明者 マンサウア, タレク・エス

アメリカ合衆国ニューヨーク州10956ニ
ューシティ・オーバールックロード5

(72)発明者 スグエンーバ, ボール

カナダ・ケベック ジエイ5アール 5エ
ム5・ラブレイリー・レオタブルデュバ
クストリート175

(72)発明者 ラバレー, ジャン・フランソワ

カナダ・ケベック ジエイ7シー 2ワイ
8・ブレインビル・デロージェアベニュー
297

(72)発明者 フアラルド, ギ

カナダ・ケベック エイチ7ダブリュー
3エス6・サントードロテ・クルルプール
バード5635